



Influence des critères diagnostiques sur l'interprétation du cathétérisme des veines surrénales dans l'hyperaldostéronisme primaire

Gaëlle Lethielleux

► To cite this version:

Gaëlle Lethielleux. Influence des critères diagnostiques sur l'interprétation du cathétérisme des veines surrénales dans l'hyperaldostéronisme primaire. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01150910

HAL Id: dumas-01150910

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01150910>

Submitted on 12 May 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2015

N° 1

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

DES d'endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques

**Influence des critères diagnostiques sur l'interprétation du
cathétérisme des veines surrénales dans
l'hyperaldostéronisme primaire**

Présentée et soutenue publiquement
le 7 janvier 2015

Par

LETHIELLEUX, Gaëlle

Née le 12 septembre 1987 à Paris (75)

Dirigée par Mme Le Docteur Amar, Laurence

Jury :

M. Le Professeur Plouin, Pierre-François Président

M. Le Professeur Groussin, Lionel

M. Le Docteur Steichen, Olivier



Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

A Monsieur le Professeur Pierre-François PLOUIN

Merci de me faire l'honneur de présider la soutenance de cette thèse

A Madame le Docteur Laurence AMAR

Merci de me faire l'honneur d'être ma directrice de thèse

Merci de m'avoir aidée à mener ce projet jusqu'au bout

Merci pour ta disponibilité

A Monsieur le Docteur Olivier STEICHEN

Merci de me faire l'honneur de participer à ce jury de thèse

Merci pour ton aide précieuse dans l'écriture de l'article

A Monsieur le Professeur Lionel GROUSSIN

Merci de me faire l'honneur de participer à ce jury de thèse

A Monsieur le Professeur BERTHERAT

Merci de me faire l'honneur de m'accueillir dans votre service prochainement

A mes parents

Merci de m'avoir toujours soutenue dans mes études

Merci d'avoir toujours été là pour moi...

A Alexis

Merci pour ta présence, ton écoute, ton réconfort

Merci pour ta patience au cours de toutes ces années

A Malo

Merci d'avoir supporté ta maman en train de travailler (presque) sans râler !

Merci pour la joie que tu nous apportes au quotidien

A mes cointernes, mes amis, mes frères et sœurs et tous les autres

Merci d'avoir été présents pendant l'écriture de cette thèse

Merci pour vos encouragements et votre soutien

Et surtout, à la fin de la question

"Alors, ça avance cette thèse ?"

ABBREVIATIONS

ACTH	Adrénocorticotrophine
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
AMM	Autorisation de mise sur le marché
APA	Adénome produisant de l'aldostérone
ARA 2	Antagoniste du récepteur de l'angiotensine 2
AVC	Accident vasculaire cérébral
CSI	Index de suppression controlatérale
DFG	Débit de filtration glomérulaire
HAP	Hyperaldostéronisme primaire
HEGP	Hôpital Européen Georges Pompidou
HTA	Hypertension artérielle
IEC	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
IMC	Indice de masse corporelle
IRM	Imagerie par résonnance magnétique
IV	Intraveineux
LI	Index de latéralisation
KTVS	Cathétérisme des veines surrénales
MAPA	Mesure ambulatoire de la pression artérielle
MDRD	Modification of the Diet in Renal Disease
PA	Pression artérielle
RAR	Ratio aldostérone/rénine
TEP	Tomographie par émission de positons
SI	Index de sélectivité
VCI	Veine cave inférieure

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	6
PRISE EN CHARGE DE L'HYPERALDOSTERONISME PRIMAIRE	8
Définition	8
Epidémiologie.....	8
Dépistage de l'hyperaldostérone primaire	8
Confirmation diagnostique	11
Sous-types étiologiques	12
Diagnostic étiologique	14
Conséquences pathologiques de l'hypersecretion d'aldostérone	21
Traitement.....	22
MATERIELS ET METHODES	25
Patients.....	25
Protocole du cathétérisme des veines surrénales	28
Critères diagnostiques.....	28
Méthodes de dosage.....	29
Analyses statistiques.....	29
RESULTATS	31
Caractéristiques des patients.....	31
Interprétation des KTVS.....	31
Prélèvements multiples : combinaison et reproductibilité.....	32
DISCUSSION	38
Résumé des résultats.....	38
Comparaison avec les précédentes études	38
Interprétation.....	39
Perspectives cliniques	40
Limites de l'étude	4

CONCLUSION	44
BIBLIOGRAPHIE	47
<i>Résumés en français et en anglais</i>	54

INTRODUCTION

L'hyperaldostéronisme primaire (HAP) est une forme d'hypertension artérielle (HTA) secondaire, due à un excès de production d'aldostérone par les glandes surrénales. La prévalence de l'hyperaldostéronisme primaire a beaucoup augmenté ces dernières années, depuis la généralisation du ratio aldostérone/rénine comme test de dépistage de l'HAP chez les patients hypertendus.^{1,2} Il est en effet important de dépister l'HAP chez les patients à risque, afin d'en limiter les complications notamment rénales et cardiovasculaires.

Cette hypersécrétion d'aldostérone peut être bilatérale (on parle alors d'hyperplasie bilatérale des surrénales), ou unilatérale (adénome produisant de l'aldostérone (APA) anciennement appelé adénome de Conn, ou plus rarement hyperplasie unilatérale).³ La localisation de la source de l'excès de sécrétion d'aldostérone est primordiale car elle permet de proposer la meilleure option thérapeutique. Le traitement chirurgical de l'APA permet une normalisation de la kaliémie et des anomalies hormonales dans la quasi-totalité des cas et une guérison ou une amélioration de l'HTA chez plus de 80% des patients.^{4,5} Le traitement de l'hyperplasie bilatérale quant à lui repose sur un traitement médicamenteux par antagonistes du récepteur minéralocorticoïde.⁶

L'imagerie surrénale (par scanner ou imagerie par résonnance magnétique [IRM]) est la première étape diagnostique, mais présente plusieurs écueils : la grande prévalence des incidentalomes non sécrétants pouvant coexister avec une sécrétion uni ou bilatérale, la non visualisation d'un petit adénome.⁷ Par conséquent, la spécificité et la sensibilité des examens d'imagerie ne sont pas suffisantes pour permettre de différencier les causes unilatérales des causes bilatérales d'HAP.

Le cathétérisme des veines surrénales (KTVS) est jusqu'à maintenant considéré comme l'examen de référence pour le diagnostic étiologique de l'HAP, et est recommandé chez la majorité des patients avec un diagnostic d'HAP éligibles à un traitement chirurgical.^{6,8} L'index de sélectivité (selectivity index [SI]), défini par le rapport des concentrations de cortisol entre la veine surrénale et la veine cave inférieure (ou une veine périphérique) permet de vérifier la bonne position du cathéter dans les veines surrénales. Le KTVS ne devrait pas être interprété si le SI n'atteint pas le seuil prédéfini.⁸ Pour les KTVS sélectifs de façon bilatérale, le calcul de l'index de latéralisation (lateralization index [LI]) est utilisé pour différencier les HAP par sécrétion uni ou bilatérale. Le LI le plus couramment utilisé est défini par le ratio

aldostérone/cortisol le plus élevé (veine surrénale dominante), divisé par le ratio aldostérone/cortisol le plus bas (veine surrénale non dominante).⁹ Certains investigateurs proposent également l'utilisation de l'index de suppression controlatérale (controlateral suppression index [CSI]), défini par le ratio aldostérone/cortisol de la veine surrénale non dominante, divisé par le ratio aldostérone/cortisol en périphérie.⁹

Cependant, il n'y a actuellement pas de standardisation entre les différents centres experts réalisant des KTVS, en ce qui concerne les détails techniques de la procédure (KTVS simultané ou séquentiel, avec ou sans ACTH, avec quel protocole d'injection et quelle dose d'ACTH), mais également concernant les critères et les seuils diagnostiques utilisés pour juger de la sélectivité des prélèvements et de la latéralisation de l'hypersécrétion d'aldostérone. Cette absence d'uniformisation est responsable de larges disparités entre les institutions.^{9,10}

Le premier objectif de ce travail est de comparer l'interprétation des résultats de KTVS selon les critères utilisés dans quatre centres de référence, chez un grand nombre de patients atteints d'HAP ayant eu un KTVS à l'Hôpital Européen Georges Pompidou (HEGP) entre janvier 2001 et juin 2010. Le deuxième objectif est d'évaluer la reproductibilité de cette interprétation quand des échantillons multiples ont été prélevés au niveau d'une même veine surrénale.

PRISE EN CHARGE DE L'HYPERALDOSTERONISME PRIMAIRE

I. Définition

D'après le MeSH, l'hyperaldostérone primaire est une condition secondaire à un excès de production d'aldostérone. Il se caractérise par une rétention sodée et une excrétion urinaire de potassium pouvant induire une hypertension artérielle et une hypokaliémie. Les recommandations internationales publiées en 2008 définissent l'HAP comme une hypersécrétion autonome d'aldostérone par la zone glomérulée de la surrénale, inadaptée et relativement insensible au système rénine-angiotensine.⁶

II. Epidémiologie

La prévalence de l'HAP parmi les patients hypertendus varie entre 4 et 11% selon les études.^{1,2,11,12} On note une nette augmentation de la prévalence depuis la généralisation du ratio aldostérone/rénine (RAR) comme test de dépistage et la réalisation de ce test chez un plus grand nombre de patients hypertendus.² Dans le même temps, on note une augmentation de la proportion d'hyperplasies bilatérales comparativement aux adénomes, y compris dans les centres réalisant des KTVS.^{1,2,13} La prévalence de l'HAP semble plus élevée chez les patients présentant une hypokaliémie, une HTA de grade 3 ou chez les patients résistant au traitement.^{1,14} Certains auteurs émettent cependant des réserves quant à cette "épidémie" d'HAP induite par la mesure systématique du RAR.¹⁵ La prévalence de l'HAP est probablement surestimée par les biais de recrutement des équipes hospitalières spécialisées, et il est encore difficile actuellement d'estimer sa prévalence dans la population générale des hypertendus.

III. Dépistage

A. Test de dépistage : mesure du ratio aldostérone/rénine

La mesure du ratio aldostérone/rénine est actuellement le moyen de dépistage de l'HAP le plus fiable et le plus répandu.^{6,16,17} Plusieurs études ont notamment montré que la mesure du

RAR est supérieure à la mesure seule de la kaliémie ou de l'aldostérone plasmatique (les deux ayant une moins bonne sensibilité) ou de la rénine (cette dernière ayant moins bonne spécificité).^{18,19}

Il faut cependant noter que le manque d'uniformité des méthodes de dosage et des seuils utilisés pour définir un RAR pathologique crée une forte variabilité des valeurs utilisées dans les différentes études.^{2,20} De plus, la sensibilité et la spécificité du RAR n'ont pas été déterminées avec précision dans la population hypertendue générale. En effet peu d'études ont à ce jour mené une comparaison en aveugle du RAR et du test de freinage, le test de référence étant généralement proposé uniquement aux patients présentant un RAR élevé.^{20,21} Jansen et al. retrouvaient ainsi une sensibilité du RAR de seulement 22% chez les patients avec HAP, défini par une aldostérone non freinable lors du test de charge en sel.²²

B. Chez qui dépister un hyperaldostéronisme primaire ?

Etant donné la très forte prévalence de l'HTA dans la population générale, il serait coûteux et peu rentable de réaliser ce dépistage chez tous les patients hypertendus. Le dépistage est recommandé dans les groupes à forte prévalence d'HAP: ⁶

- HTA de grade 2 ou 3
- HTA résistante
- HTA avec hypokaliémie spontanée ou induite par les diurétiques
- HTA associée à un incidentalome surrénal
- HTA avec histoire familiale d'HTA à un âge jeune et/ou d'AVC avant l'âge de 40 ans et/ou d'HAP

C. Conditions de réalisation des dosages

De nombreux facteurs affectent les dosages de rénine et d'aldostérone, et par conséquent le RAR.^{6,23-25} Ceux-ci sont détaillés dans le tableau 1.

Tableau 1. Situations et traitements affectant le rapport aldostérone/rénine

	Aldostérone	Rénine	RAR
Statut potassique			
Hypokaliémie	↓	→ ou ↑	↓
Charge en potassium	↑	→ ou ↓	↑
Diète sodée			
Restriction sodée	↑	↑↑	↓
Charge sodée	↓	↓↓	↑
Autres conditions			
Insuffisance rénale	→	↓	↑
Âge avancé	↓	↓↓	↑
Grossesse	↑	↑↑	↓
HTA rénovasculaire	↑	↑↑	↓
Traitements			
AINS	↓	↓↓	↑
Bétabloquants	↓	↓↓	↑
IEC et ARA 2	↓	↑↑	↓
Diurétiques	↑	↑↑	↓
Spironolactone	↑	↑↑	↓
Inhibiteurs de la rénine	↓	↑	↑
Dihydropyridines	→ ou ↓	↑	↓
Drospirénone	↑↑	↑	↑

Ainsi, il est recommandé de réaliser les dosages de rénine et d'aldostérone dans les conditions suivantes lorsque cela est possible :

- le matin, au moins 2 heures après le lever et en position assise depuis 5 à 15 minutes
- en régime normosodé
- en normokaliémie
- après arrêt d'au minimum 15 jours des diurétiques, IEC, ARA 2, bétabloquants, inhibiteurs calciques dihydropyridines, AINS
- après arrêt d'au minimum 6 semaines des antagonistes du récepteur minéralocorticoïde ⁴

On peut maintenir un inhibiteur calcique non dihydropyridinique (verapamil, diltiazem) et/ou un alpha-bloquant si le niveau tensionnel le nécessite, ces derniers n'ayant que peu d'effet sur les valeurs de rénine et d'aldostérone.⁶

Il est essentiel de répéter les dosages, ceux-ci pouvant être très variables d'un moment à l'autre chez le même sujet et dans les mêmes conditions de prélèvement. Dans une série japonaise de 71 APA avérés chirurgicalement, l'aldostéronémie et le RAR dans les conditions basales mesurés de manière répétée ont été une fois normaux chez 39% et 31% des patients respectivement.²⁶

IV. Confirmation diagnostique

L'augmentation isolée du RAR ne permet pas de poser le diagnostic d'HAP. C'est un test de dépistage qui présente un nombre non négligeable de faux positifs. Il est donc habituellement recommandé de réaliser un test de confirmation, afin d'éviter de réaliser des tests coûteux et invasifs chez tous les patients présentant une augmentation du RAR.^{6,16,17} Les tests de freination de l'aldostérone ont pour but de mettre en évidence l'autonomie de la sécrétion d'aldostérone.

Quatre procédures sont habituellement utilisées, dans les mêmes conditions standardisées que pour le dépistage de l'HAP: ⁶

- **Charge en sel orale** : elle repose sur l'augmentation des apports sodés oraux pendant 3 jours (> 200 mmol/24h) avec mesure de l'aldostéronurie des 24h du 3^{ème} au 4^{ème} jour, et de la natriurèse des 24 heures (afin de vérifier l'observance du régime riche en sel).
- **Charge en sel intraveineuse (IV)** : deux litres de sérum salé physiologique sont administrés en 4 heures chez un patient allongé, les dosages d'aldostérone et de cortisol sont réalisés avant la pose et à l'arrêt de la perfusion.
- **Test à la fludrocortisone** : les patients reçoivent 100 µg de fludrocortisone par voie orale toutes les 6 heures pendant 4 jours, associée à une supplémentation en potassium et chlorure de sodium. Le 4^{ème} jour, rénine et aldostérone sont dosées à 10h en position assise, le cortisol plasmatique est également mesuré à 7h et 10h (afin d'éliminer un effet confondant de l'ACTH).

- **Test au captopril** : les patients reçoivent 25 à 50 mg de Captopril après au moins une heure de position assise ou debout. La rénine, l'aldostérone et le cortisol plasmatiques sont mesurés à T0 puis une ou deux heures après la prise.

Bien qu'il soit reconnu que ces tests diffèrent en termes de sensibilité et spécificité,²⁷⁻³⁰ il n'est pas prouvé que l'un de ces quatre tests soit supérieur à un autre; le choix du test de confirmation est habituellement déterminé par son coût, ses contre-indications éventuelles, sa faisabilité et l'expertise locale.⁶

Le but de ces tests est de montrer que la sécrétion d'aldostérone est indépendante du système rénine-angiotensine. Or plusieurs auteurs ont montré que certains HAP (notamment par hypersécrétion bilatérale) gardent une sensibilité à l'action de l'angiotensine II,³¹ et même certains APA.^{32,33} Par conséquent, certains centres utilisent l'élévation des concentrations basales d'aldostérone plasmatique et/ou urinaire (éventuellement confirmé à plusieurs reprises) comme test de confirmation et sursoient au test de freination. Ainsi à l'HEGP, la confirmation du diagnostic d'HAP est réalisée chez les patients présentant au moins deux mesures de RAR élevés, et repose sur le dosage de l'aldostéronurie des 24h, et/ou de l'aldostérone plasmatique.⁴

V. Sous-types étiologiques

Les deux formes les plus fréquemment rencontrées sont l'hyperplasie bilatérale idiopathique et l'adénome produisant de l'aldostérone, rendant compte de plus de 90% des cas d'HAP.^{3,16} De plus en plus de patients avec HAP étant normokaliémiques et le RAR étant maintenant largement utilisé comme test de dépistage, l'hyperplasie idiopathique est désormais le sous-type le plus fréquemment diagnostiqué (environ 1 APA pour 2 hyperplasies).^{1,2} En général les patients avec APA sont plus jeunes, ont une HTA plus sévère, des taux d'aldostérone plus élevés et plus fréquemment une hypokaliémie que les patients ayant une hyperplasie idiopathique.¹

L'hyperplasie unilatérale est une forme plus rare d'HAP causée par une hyperplasie de la zone glomérulée de la surrénale dominante, mais le diagnostic doit être évoqué devant une latéralisation au cathétérisme des veines surrénales sans évidence radiologique d'adénome.³⁴

Environ 1% des patients avec HAP ont un corticosurrénalome produisant de l'aldostérone. En général les signes d'HAP se développent alors très rapidement. Dans une revue de 58 cas, 10% des patients présentaient des métastases au diagnostic, 48% lors du suivi, et la médiane de survie était d'environ un an et demi. Dans moins d'un cas sur deux, l'imagerie montrait des signes de malignité.³⁵

Un à 10% des cas d'HAP sont liées à des formes familiales, on en distingue actuellement quatre types:³⁶

1/ L'hyperaldostéronisme familial de type 1, de transmission autosomique dominante, est responsable de moins de 1% des cas d'HAP.³⁷ L'anomalie moléculaire correspond à la duplication-fusion d'un gène chimérique résultant d'un crossing-over entre les séquences promotrices de la 11 β -hydroxylase (*CYP11B1*), sensibles à la stimulation par l'ACTH, et les séquences codantes de l'aldostérone synthase (*CYP11B2*) sur le chromosome 8, conduisant à une surproduction d'aldostérone ACTH-sensible.³⁸ La recherche génétique est recommandée chez les patients présentant un HAP avant l'âge de 20 ans et chez les patients ayant un HAP et des antécédents familiaux d'HAP ou d'accident vasculaire cérébral à un âge jeune.⁶

2/ L'hyperaldostéronisme familial de type 2 (FH-2) est transmis selon un mode autosomique dominant. Les patients n'ont pas de phénotype spécifique permettant de les distinguer des HAP sporadiques. Il est donc difficile d'estimer sa prévalence exacte, mais le FH-2 serait responsable de 4 à 6% des cas d'HAP. Le diagnostic repose sur la présence d'au moins deux membres de la même famille (apparentés au premier degré) atteints d'HAP.^{37,39}

3/ L'hyperaldostéronisme familial de type 3 (FH-3) est une entité rare (moins de 1% des cas d'HAP) caractérisée par une forme particulièrement agressive d'HAP avec une HTA de survenue précoce, sévère et résistante et associée à une hypokaliémie profonde.⁴⁰ L'origine du FH-3 est attribuée à des mutations germinales du gène *KCNJ5*, qui code pour le canal potassique GIRK4.⁴¹ Les mutations décrites entraînent une perte de sélectivité du canal pour l'ion K⁺, conduisant à un afflux de calcium dans la cellule glomérulée et à la transcription du gène *CYP11B2*.

4/ L'hyperaldostéronisme familial de type 4 (FH-4), récemment découvert, est lié à des mutations du gène *CACNA1D* qui code pour un canal calcique.⁴²

VI. Diagnostic étiologique

A. Imagerie conventionnelle

Le scanner en coupes fines avec mesure de la densité spontanée et du "wash-out" est l'imagerie de première intention.⁶ La morphologie des surrénales - aspect normal, micro ou macroadénome unilatéral, hyperplasie unilatérale, hyperplasie bilatérale, micro ou macroadénomes bilatéraux - est étudiée en conjonction avec le KTVS pour guider la décision thérapeutique. Le scanner permet également d'exclure un carcinome corticosurrénal qui présente habituellement des caractéristiques spécifiques.⁶

L'APA se présente classiquement comme un petit nodule unilatéral hypodense (taille ≤ 2 cm, densité spontanée < 10 unités Hounsfield, et/ou wash-out $> 60\%$).⁴³

Cependant le scanner présente plusieurs limitations :

- La présence d'un nodule n'exclut pas la coexistence fortuite d'une hyperplasie bilatérale idiopathique et d'un incidentalome non sécrétant, particulièrement chez les patients de plus de 40 ans. La proportion de patients avec un nodule unilatéral au scanner mais une hypersécrétion bilatérale (ou unilatérale discordante) documentée au KTVS atteignait près de 20% des patients dans une méta-analyse de 38 études.⁷ Dans les séries radiologiques, la fréquence des incidentalomes surrénaux est estimée à 4%, et augmente avec l'âge pour atteindre presque 10% chez les patients âgés de plus de 70 ans.⁴³ Du fait de la faible prévalence d'incidentalomes avant l'âge de 35-40 ans, certains auteurs ne recommandent pas la réalisation du KTVS en cas d'HAP franc avant cet âge.^{8,44}
- Les petits adénomes (< 8 mm) et l'hyperplasie unilatérale ne sont pas toujours vus au scanner et peuvent conduire à un diagnostic erroné de surrénales normales ou d'hyperplasie bilatérale des surrénales.^{34,45}

De nombreux auteurs ont étudié la concordance du scanner (ou de l'IRM) et du KTVS : celle-ci varie entre 50 et 80% selon les études.^{44,46,47} Dans une méta-analyse de 38 études le taux de concordance était seulement de 62% :

- 14,6% des patients avaient une anomalie unilatérale à l'imagerie mais une absence de latéralisation au KTVS et auraient eu une surrénalectomie inadéquate en l'absence de KTVS,

- 19,1% des patients avaient des anomalies bilatérales ou des surrénales normales à l'imagerie mais une latéralisation au KTVS et auraient été traités médicalement au lieu d'être opérés,
- 3,9% des patients avaient une anomalie unilatérale à l'imagerie avec une latéralisation controlatérale au KTVS, et auraient été opérés de la mauvaise surrénale.⁷

Le scanner reste cependant particulièrement utile pour éliminer une image suspecte de malignité, posant l'indication chirurgicale d'emblée. Il permet également de localiser la veine surrénale droite avant le KTVS, celle-ci étant parfois difficile à cathétériser du fait d'une anatomie particulière.⁴⁸

L'IRM n'est pas recommandée en première intention : la résolution spatiale est moins bonne qu'au scanner et elle est plus coûteuse que ce dernier.⁶

B. Cathétérisme des veines surrénales

Le KTVS est actuellement considéré comme l'examen de référence pour distinguer les hypersécrétions unilatérales des hypersécrétions bilatérales d'aldostérone dans l'HAP.

Définition et interprétation

Le KTVS est un examen invasif qui vise à déterminer la latéralisation de l'hypersécrétion d'aldostérone chez les patients avec HAP, par la mesure de l'aldostérone (et du cortisol) directement dans l'effluent veineux surrénal.

Pour pouvoir interpréter un KTVS il est essentiel que les deux veines surrénales soient bien cathétérisées, ce qui est vérifié par l'index de sélectivité. L'index de sélectivité (SI) le plus couramment utilisé est le rapport de concentrations de cortisol entre la veine surrénale et la veine cave inférieure (VCI) ou une veine périphérique, et repose sur le fait que le cortisol est sécrété uniquement par la surrénale.^{7,9} L'index de latéralisation (LI) le plus couramment utilisé est calculé à partir des dosages d'aldostérone et de cortisol dans les veines surrénales, et est défini comme le rapport du ratio aldostérone/cortisol le plus élevé (côté dominant) sur le plus bas (côté non dominant).^{7,9} Le fait de diviser la concentration d'aldostérone par celle du cortisol correspondant dans chaque veine surrénale permet de s'affranchir des biais de dilution par le sang d'origine extra-surrénal.⁴⁸ Certains auteurs proposent également l'utilisation de l'index de suppression controlatérale (CSI), défini par le rapport du ratio aldostérone/cortisol de la veine surrénale non dominante sur le ratio aldostérone/cortisol périphérique.⁹

Indications du KTVS

Les sociétés américaine et japonaise d'endocrinologie recommandent la réalisation du KTVS chez tous les patients avec HAP confirmé, chez qui le traitement chirurgical est envisageable et désiré par le patient,^{6,49} du fait de la mauvaise sensibilité et spécificité de l'imagerie conventionnelle.⁷

Les recommandations récentes du consensus d'experts complètent les recommandations précédentes en excluant les patients avec un HAP familial de type 1 ou 3, les patients qui seront dans tous les cas opérés pour suspicion de malignité, ainsi que les patients âgés de moins de 40 ans qui présentent un HAP franc associé à une image typique unilatérale d'APA.⁸

Rationnel

La distinction entre sécrétion unilatérale et bilatérale est primordiale car chez les patients présentant un adénome ou une hyperplasie unilatérale, la surrénalectomie permet une normalisation de la kaliémie et des anomalies hormonales dans la grande majorité des cas, une normalisation ou une amélioration tensionnelle chez plus de 80% des patients.^{4,5,50-55} Au contraire dans l'hyperplasie bilatérale, seule la surrénalectomie bilatérale permettrait de guérir l'HAP mais celle-ci n'est pas indiquée du fait des risques de la procédure chirurgicale et de l'insuffisance surrénale post-opératoire. Le traitement médical est donc recommandé en première intention.^{6,8} L'imagerie conventionnelle ne peut distinguer les incidentalomes non sécrétants des APA, et manque de fiabilité pour la visualisation d'un petit adénome ou d'une hyperplasie unilatérale.^{7,47} La réalisation du KTVS permet donc d'éviter une surrénalectomie inutile chez les patients présentant une image d'adénome unilatéral au scanner mais une sécrétion bilatérale au KTVS, et d'offrir un traitement chirurgical aux patients présentant des anomalies bilatérales des surrénales (ou des surrénales normales) au scanner mais une sécrétion latéralisée au KTVS.⁸

Préparation du patient

Comme pour les tests de dépistage et de confirmation de l'HAP, il est nécessaire de limiter tous les facteurs confondants pouvant influencer sur le dosage d'aldostérone. Il est ainsi recommandé de réaliser le KTVS en normokaliémie, et sous traitement antihypertenseur neutre. Cependant les résultats sont considérés comme valides si la sécrétion est latéralisée et que le KTVS a été réalisé en hypokaliémie, ou sous IEC, ARA 2, bêtabloquants et/ou diurétiques hypokaliémisants (sous réserve que la rénine reste freinée). En revanche, les antagonistes du récepteur minéralocorticoïde doivent absolument être évités six semaines

avant la réalisation du KTVS car ils induisent une augmentation de la rénine qui peut stimuler la sécrétion d'aldostérone du côté controlatéral à l'hypersécrétion (en cas d'hypersécrétion unilatérale), et ainsi minimiser la latéralisation.^{8,56}

Protocole

Les veines surrénales sont cathétérisées par voie d'abord fémorale percutanée, et la position du cathéter est vérifiée par l'injection d'une petite quantité de produit de contraste radiographique.^{8,48} Des échantillons sanguins sont prélevés dans les deux veines surrénales, et dans une veine "périphérique" (le plus souvent la VCI ou la veine fémorale) pour le dosage du cortisol et de l'aldostérone. L'anatomie des veines surrénales et le contrôle scopique sont présentées dans les figures 1 et 2 respectivement.

Plusieurs protocoles sont utilisés pour la réalisation du KTVS:^{6,8,9}

- Cathétérisme séquentiel ou simultané sans stimulation par ACTH
- Cathétérisme séquentiel ou simultané sans stimulation par ACTH suivi d'un cathétérisme séquentiel ou simultané après stimulation par ACTH
- Cathétérisme séquentiel avec perfusion continue d'ACTH

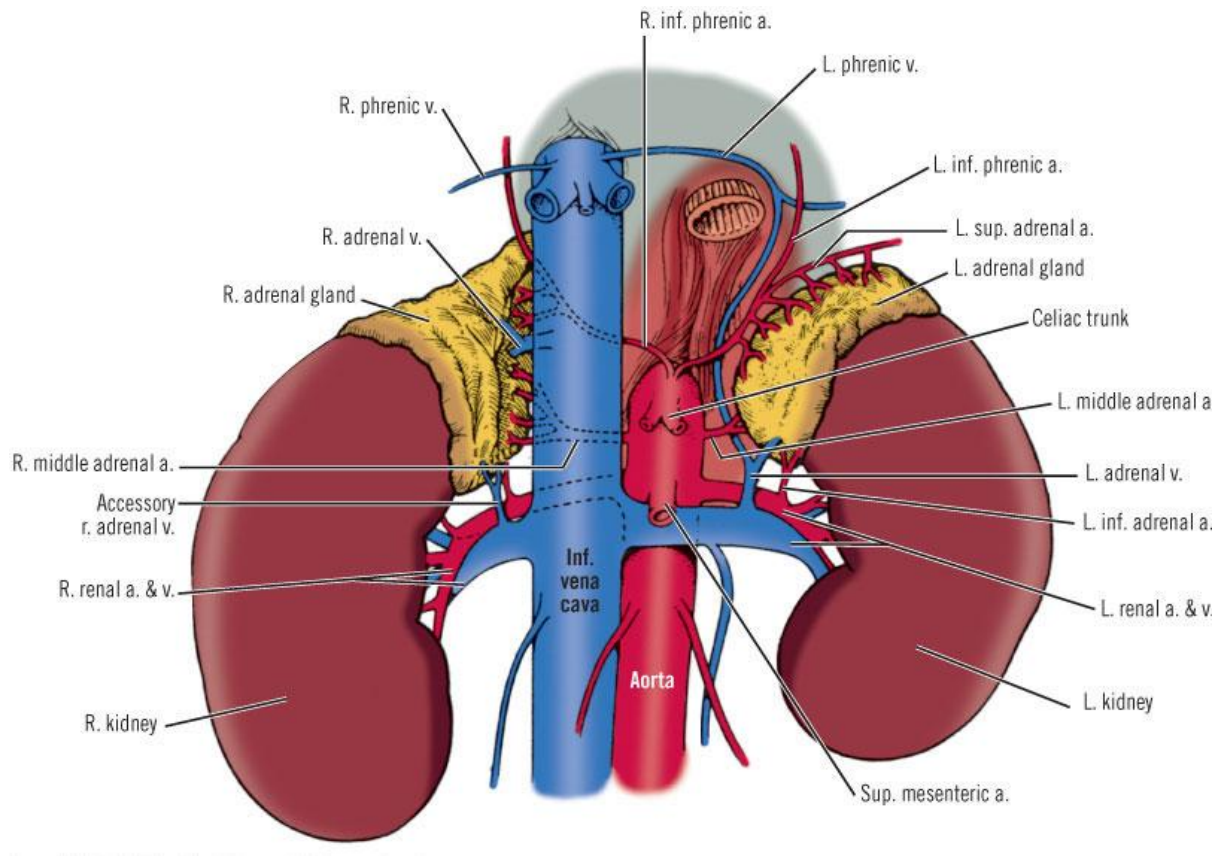
La cathétérisation simultanée est difficile à réaliser. L'utilisation d'ACTH est proposée par de nombreuses équipes et permettrait de diminuer les fluctuations du cortisol induites par le stress, d'augmenter le gradient de cortisol entre les veines surrénales et la VCI (et ainsi augmenter le taux de succès du KTVS), et de stimuler la sécrétion d'aldostérone par un potentiel adénome.^{44,47,56,57} Cependant les études comparant la précision du KTVS avec ou sans ACTH ne retrouvent pas de bénéfice à la stimulation quand la cathétérisation est réalisée de façon simultanée, et soulignent le fait que cette pratique pourrait en réalité augmenter la sécrétion d'aldostérone par la surrénale non adénomateuse dans des proportions plus fortes que par l'adénome, et ainsi fausser l'interprétation de l'examen.^{58,59} Il n'y a donc pas d'argument pour recommander l'utilisation d'ACTH de façon systématique.⁸ Cependant si la stimulation par ACTH n'est pas utilisée, le KTVS devrait être réalisé en début de matinée après une nuit de décubitus, afin d'éviter les éventuelles variations d'aldostérone liées à l'ACTH.^{8,56}

Limites de cet examen

Le KTVS peut être une procédure techniquement délicate, notamment du fait de la difficulté à cathétériser la veine surrénale droite.^{8,48} Le taux de complications diminue et le taux de succès augmente considérablement avec l'expérience du radiologue interventionnel. Dans les centres où le KTVS est réalisé par un radiologue expérimenté, le taux de succès est généralement supérieur à 95%,^{44,47,48} mais peut descendre à moins de 80% dans d'autres centres.^{60,61} Etant donné que les résultats hormonaux ne sont pas disponibles d'emblée et que la sélectivité du cathétérisme n'est connue que rétrospectivement, certaines équipes utilisent la mesure rapide du cortisol afin de s'assurer d'emblée de la réussite de la procédure et permettre le cas échéant de réaliser de nouveaux prélèvements immédiatement, évitant ainsi de devoir répéter la procédure ultérieurement.^{62,63}

Le taux de complications est généralement inférieur à 2,5%.^{9,44,47,48} Les principales complications sont représentées par la rupture veineuse (responsable d'un hématome surrénal), la dissection, la thrombose veineuse, l'hématome au point de ponction fémoral.⁴⁸ Ces complications sont rarement associées à une insuffisance surrénale définitive et complète, mais peuvent être curatives si elles surviennent du côté de l'APA. Il faut également noter que le KTVS reste une procédure coûteuse et disponible dans peu de centres experts à travers le monde.^{9,10}

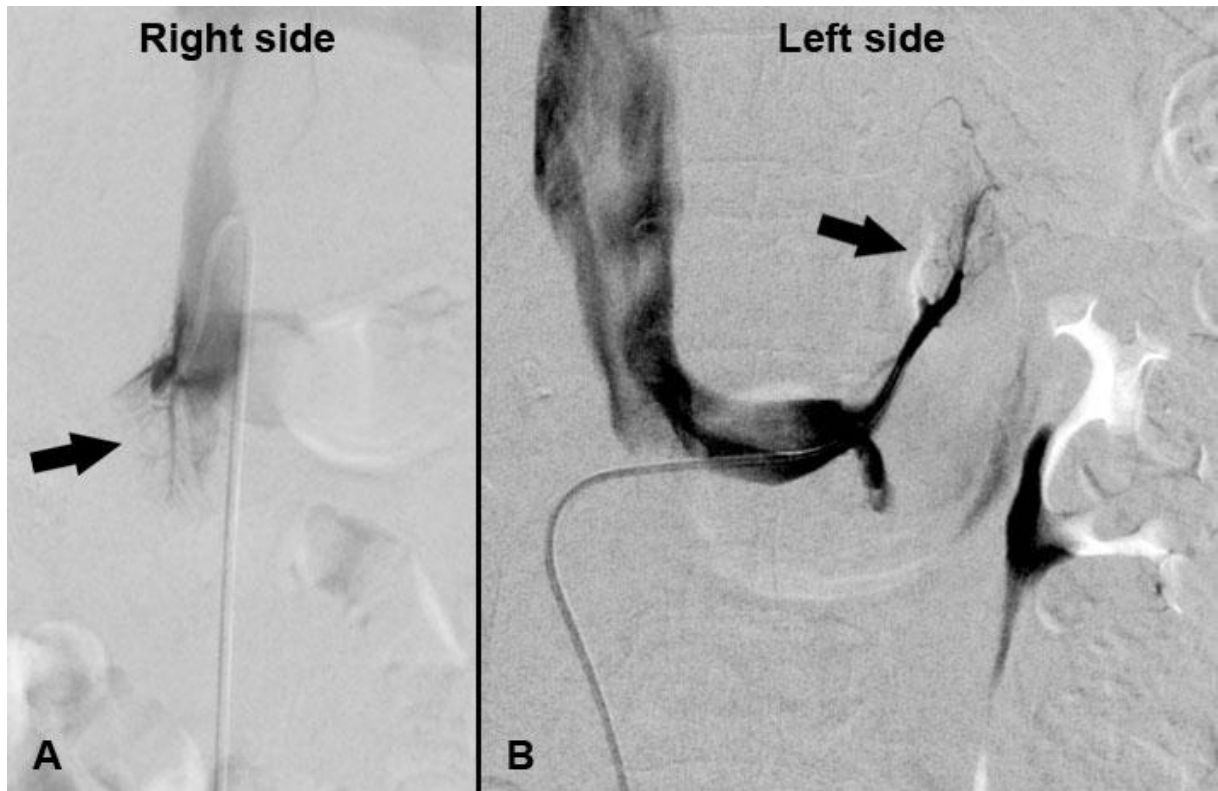
Figure 1. Anatomie des veines surrénales



Veine surrénale gauche : L. adrenal v.

Veine surrénale droite : R. adrenal v.

Figure 2. Contrôle scopique lors du cathétérisme des veines surrénales



VII. Conséquences pathologiques de l'hypersécrétion d'aldostérone

Les conséquences les plus connues de l'HAP sont bien sûr l'hypertension artérielle et l'hypokaliémie, secondaires à la rétention sodée et l'augmentation de l'excrétion de potassium induites par l'hypersécrétion d'aldostérone. L'hypokaliémie peut-être symptomatique et se manifester par une faiblesse musculaire, des crampes, des paresthésies, une polyurie, des palpitations avec ou sans troubles du rythme cardiaque. La natrémie est généralement dans les valeurs hautes de la normale.¹⁶

En dehors de ses effets tensionnels, l'aldostérone a des effets délétères sur les plans cardiovasculaire, métabolique et rénal. En effet, l'aldostérone augmente le stress oxydatif et la teneur en collagène des tissus, responsables d'une dysfonction endothéliale, d'une hypertrophie ventriculaire gauche et d'une fibrose cardiaque, vasculaire et rénale.^{16,64}

Sur le plan cardio-vasculaire, les patients avec HAP sont plus à risque de développer une fibrillation auriculaire, une insuffisance cardiaque, un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral, et leur morbi-mortalité cardiovasculaire est plus élevée comparativement aux hypertendus essentiels appariés sur l'âge, le sexe et le niveau tensionnel.⁶⁵⁻⁶⁷ Il a également été rapporté une augmentation des complications cardio- et cérébro-vasculaires chez les patients avec HAP familial.³⁶ L'excès d'aldostérone est associé à une augmentation de l'épaisseur des parois du ventricule gauche et une diminution de la fonction diastolique, même en l'absence d'hypertension, chez les patients avec hyperaldostéronisme familial de type 1.⁶⁸

Sur le plan rénal, plusieurs études rapportent une augmentation de la filtration glomérulaire et de l'albuminurie chez les patients avec HAP comparativement aux hypertendus essentiels.⁶⁹⁻⁷¹ L'augmentation de la filtration glomérulaire résulte de l'adaptation hémodynamique intrarénale à l'augmentation du volume extracellulaire, qui s'oppose à la réabsorption tubulaire de sodium afin de rétablir l'équilibre de la balance sodée. Mais ce phénomène d'hyperfiltration peut masquer une insuffisance rénale, conduisant à une sous-estimation de l'importance de la maladie rénale chronique chez les patients avec HAP.³⁶ En effet à un stade précoce ces modifications sont rapidement réversibles, mais à un stade plus avancé l'aldostérone en excès induit des lésions vasculaires et glomérulaires, avec dégradation progressive de la fonction rénale et développement d'une maladie rénale chronique. Même une légère dégradation de la fonction rénale peut être responsable d'une HTA résiduelle après traitement de l'HAP.³⁶

Par ailleurs, certaines études retrouvent une augmentation de la prévalence du syndrome métabolique dans l'HAP comparativement à l'HTA essentielle, et notamment une augmentation du taux d'hyperglycémie à jeun ou de diabète, même si la pathogénèse reste encore mal comprise.^{72,73} Cependant, une étude rétrospective récente qui comparait 460 cas d'HAP avec 1363 cas d'HTA essentielle n'a pas détecté de différence entre les 2 groupes concernant les taux sanguins de glucose et de lipides et la prévalence de l'hyperglycémie.⁷⁴ L'association HAP et désordres du métabolisme glucidique / syndrome métabolique reste controversée.

VIII. Traitement

A. Objectifs et indications

Les objectifs du traitement de l'HAP sont la réduction de la morbi-mortalité résultant de l'hypokaliémie, de l'HTA, et des atteintes directes cardiovasculaires et rénales. La correction de l'hypersécrétion d'aldostérone est donc un objectif thérapeutique à part entière, indépendamment du contrôle tensionnel.³

Chez les patients avec HAP latéralisé (APA ou hyperplasie unilatérale), il est recommandé de réaliser en première intention une surrénalectomie laparoscopique.⁶ Il est prouvé que la surrénalectomie est significativement moins coûteuse que le traitement médical à long terme et évite nombre de ses effets secondaires.⁵⁰ Les patients doivent être prévenus que l'HTA peut persister malgré la guérison de l'HAP, que la surrénalectomie n'est pas dénuée de risques, et que le traitement médical peut aussi être efficace pour corriger l'HTA ou l'hypokaliémie.³ En cas d'hypersécrétion bilatérale ou chez les patients avec hypersécrétion unilatérale qui ne sont pas candidats à la chirurgie, un traitement médical par antagonistes du récepteur minéralocorticoïde est recommandé en première intention.⁶

B. Surrénalectomie

Procédures

L'hypokaliémie et l'HTA doivent idéalement être contrôlées avant l'intervention, en première intention par la prescription d'un antagoniste minéralocorticoïde.^{3,6}

La chirurgie par voie laparoscopique est actuellement la procédure de choix, avec une durée opératoire et un temps moyen d'hospitalisation de 42 ± 18 minutes et 4 jours respectivement.⁷⁵

Le taux moyen de complications est de 8%, incluant la conversion en laparotomie, l'hématome par plaie vasculaire, la maladie veineuse thrombo-embolique, le pneumothorax et l'hémothorax, la majorité étant des complications bénignes.^{53,76}

Résultats

La chirurgie permet d'abolir l'hypersécrétion d'aldostérone et l'hypokaliémie chez une majorité de patients avec hypersécrétion unilatérale d'aldostérone.^{4,50,51,53} Elle permet également une diminution importante de la pression artérielle et du nombre de traitements antihypertenseurs.^{4,51-53}

La guérison complète de l'HTA, définie par une pression artérielle < 140/90 mmHg sans aucun traitement, survient dans environ 35% des cas, mais même en cas de non-guérison de l'HTA, la surrénalectomie permet dans la majorité des autres cas une amélioration significative du contrôle tensionnel.^{4,5,50-55} La co-existence d'une HTA essentielle est probablement la raison la plus fréquente d'HTA persistante en post-opératoire.⁵⁵ La pression artérielle se normalise ou s'améliore habituellement dans les 6 mois post-opératoires, mais certaines études montrent qu'il faut parfois attendre plus d'un an pour observer une efficacité tensionnelle optimale.⁵⁴ La surrénalectomie permet également la réversibilité des modifications structurelles myocardiques.⁷⁷⁻⁷⁹ De même l'altération de la filtration glomérulaire et la protéinurie s'améliorent après la chirurgie.^{80,81}

Facteurs prédictifs de la réponse à la chirurgie

Certains facteurs suggèrent une HTA majoritairement dépendante de l'aldostérone et donc une faible probabilité d'HTA essentielle associée, et sont prédictifs d'un meilleur contrôle tensionnel après la chirurgie. En analyse multivariée, plusieurs facteurs sont associés à une réponse tensionnelle favorable après chirurgie : une aldostéronurie très augmentée, une kaliémie basse, une fonction rénale normale, un âge jeune, l'absence de surpoids ou d'obésité, une courte durée d'évolution de l'HTA avant la chirurgie, un bon contrôle tensionnel et un nombre de traitements antihypertenseurs ≤ 2 en pré-opératoire, une bonne réponse tensionnelle à la spironolactone, l'absence d'HTA essentielle chez les apparentés au premier degré, le sexe féminin, l'absence d'augmentation des résistances artérielles.^{4,5,51-55} Ces caractéristiques pré-opératoires peuvent aider à guider le clinicien et le patient dans la décision chirurgicale.

C. Traitement médical

La spironolactone est le traitement de choix en cas d'hyperaldostéronisme non latéralisé, d'échec ou de contre-indication à la surrénalectomie. Elle permet une réduction moyenne de la pression artérielle (systolique et diastolique) d'environ 20-25%.⁶ Elle est souvent mal tolérée car non spécifique au récepteur de l'aldostérone : une gynécomastie (dose-dépendante) est rapportée chez 7 % des hommes traités à des doses inférieures à 50 mg/jour et 52% à des doses supérieures à 150 mg/jour ainsi qu'une baisse de la libido et des troubles érectiles.⁸² Chez la femme elle peut induire des irrégularités menstruelles. La créatinine et la kaliémie doivent être surveillées régulièrement notamment à l'instauration du traitement.

L'éplérénone est également un antagoniste du récepteur minéralocorticoïde plus récent et sans action antiandrogénique ni agoniste de la progestérone. Il a actuellement l'AMM en France pour le traitement de l'insuffisance cardiaque après infarctus du myocarde, mais pas pour le traitement de l'HTA.⁸³ Malgré sa moins bonne tolérance, la spironolactone semble avoir de meilleurs résultats en terme de baisse de la pression artérielle.⁸⁴ De plus l'éplérénone est plus coûteuse que la spironolactone et n'est pas disponible dans de nombreux pays pour le traitement de l'HTA. L'attitude usuelle chez les femmes et hommes en âge de procréer est de prescrire de la spironolactone à faible dose (25 à 50 mg par jour) en association avec d'autre traitements antihypertenseurs non spécifiques, et de petites doses d'amiloride à visée d'épargne potassique.⁶

MATERIELS ET METHODES

Patients

Cette étude rétrospective unicentrique inclut tous les patients ayant eu un KTVS à l'HEGP entre janvier 2001 et juin 2010. Les données cliniques, biochimiques et radiologiques ont été extraites de la base de données informatique de l'HEGP. Les patients étaient initialement adressés dans l'unité d'hypertension artérielle pour exploration d'une HTA résistante ou hypokaliémique, mais certains présentaient déjà une suspicion forte d'HAP, basée sur des dosages hormonaux réalisés en externe.

Les caractéristiques de base systématiquement enregistrées au cours de la première consultation étaient les suivantes : sexe, âge actuel, âge de début de l'HTA, antécédents familiaux d'HTA, indice de masse corporelle, nombre et classe des agents antihypertenseurs, tension artérielle. La PA était mesurée par une infirmière formée avec un manomètre semi-automatique validé (Omron 705CP).⁸⁵ Trois mesures de pression étaient enregistrées en position semi-allongée après une période de repos de 5 minutes, la PA de consultation étant déterminée en calculant la moyenne des 3 mesures. Si le patient avait réalisé une auto-mesure ou une mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA) avant la consultation, ces mesures étaient choisies pour déterminer le niveau tensionnel car considérées plus fiables.⁸⁶ Si le patient n'était pas vu en consultation avant l'hospitalisation pour KTVS, la mesure de la pression artérielle à l'entrée à l'hôpital ou la MAPA réalisée au cours du séjour étaient utilisées.

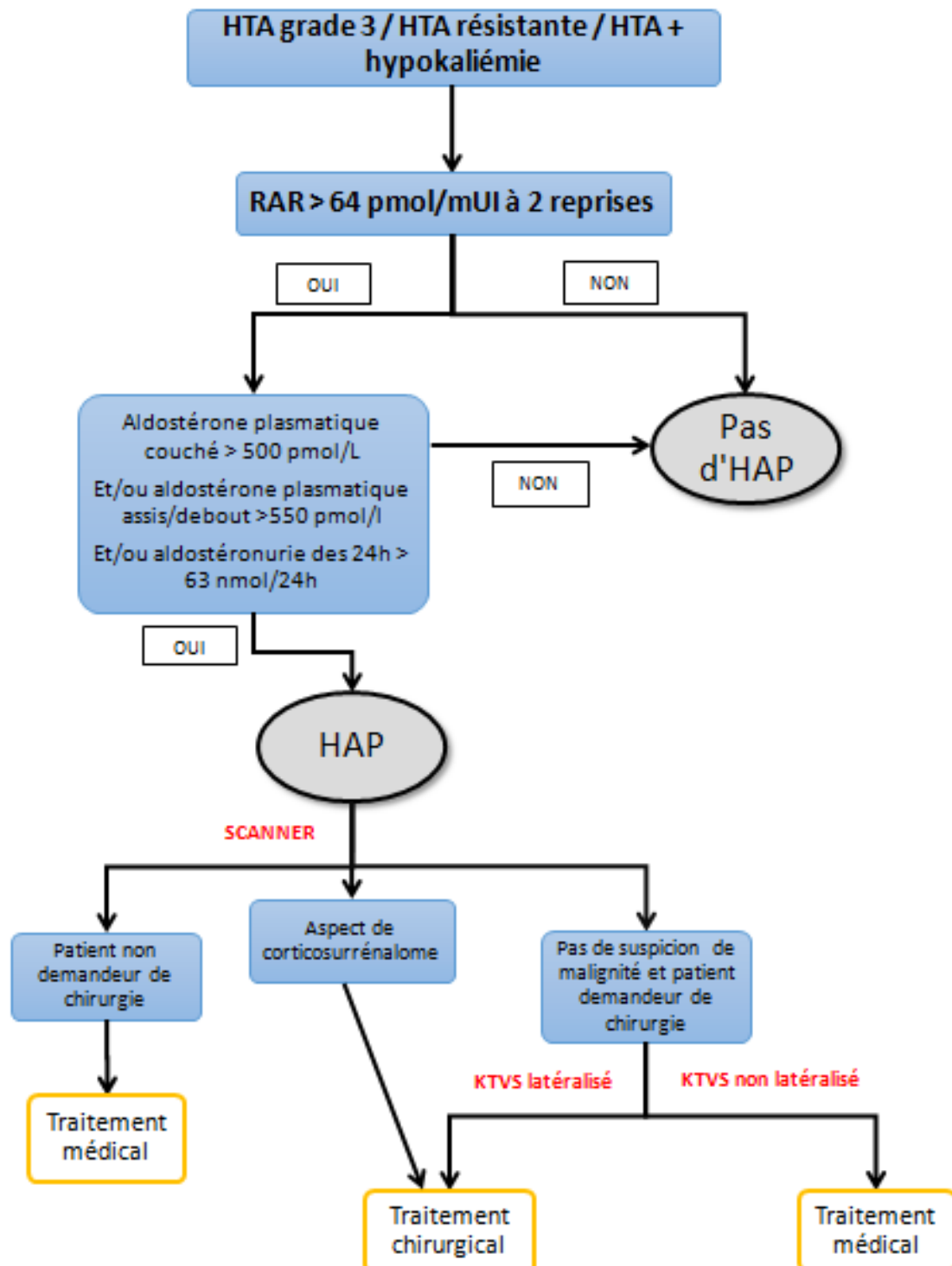
Les traitements interférant avec le système rénine-angiotensine-aldostérone étaient arrêtés avant la réalisation des dosages hormonaux dans la mesure du possible (au moins deux semaines avant pour les diurétiques, bêtabloquants, IEC, ARA2 et inhibiteurs calciques dihydropiridines, et au moins six semaines pour les antagonistes du récepteur minéralocorticoïde). En cas d'HTA sévère, un traitement par inhibiteur calcique (non dihydropiridine) et/ou alpha-bloquant était prescrit afin de stabiliser la pression artérielle. Les patients présentant une hypokaliémie persistante après arrêt des diurétiques étaient supplémentés par du chlorure de potassium (3 à 6 g/jour), l'objectif étant d'atteindre une kaliémie > 3,5 mmol/l. Un régime sodé libre était recommandé.

Le dépistage de l'HAP reposait sur la mesure du RAR, avec une concentration de rénine active fixée à un minimum de 5 mUI/l afin d'éviter les faux positifs en cas de concentration de rénine active très faible. Quand le RAR était > 64 pmol/mUI à deux reprises, le diagnostic d'HAP était basé sur une aldostérone plasmatique de base en décubitus > 500 pmol/l et/ou une aldostérone plasmatique debout ou assise > 550 pmol/l et/ou une aldostéronurie > 63 nmol/24h.⁸⁷ L'algorithme diagnostique et thérapeutique de l'HAP à l'HEGP est présenté dans la figure 3.

Il faut noter que les critères diagnostiques de l'HEGP ne reposent pas sur un test de suppression comme recommandé par l'Endocrine Society. Cependant, depuis 2009 tous les patients explorés pour HAP ont bénéficié d'un test de charge en sel IV, suivant ces recommandations.⁶

Avant 2008, le KTVS était réservé aux patients avec un diagnostic d'HAP et une imagerie équivoque (sans nodule unilatéral typique). Après 2008, il était systématiquement réalisé chez tous les patients avec un diagnostic d'HAP candidats à une prise en charge chirurgicale, selon les recommandations de l'Endocrine Society.⁶ Tous les patients ont bénéficié d'un scanner ou d'une IRM avant le KTVS.

Figure 3. Algorithme diagnostique de l'hyperaldostéronisme primaire à l'Hôpital Européen Georges Pompidou



Protocole du KTVS

Tous les KTVS entre 2001 et juin 2010 ont été réalisés par le même radiologue vasculaire expérimenté, le docteur Alain Raynaud. L'examen était réalisé dans les mêmes conditions standardisées que pour le diagnostic d'HAP. Cependant il faut noter qu'environ 25% des patients de l'HEGP ont été explorés sans arrêter tous les traitements qui interfèrent en raison d'une HTA sévère.⁸⁸ Les antagonistes du récepteur minéralocorticoïde étaient cependant systématiquement suspendus. Le KTVS était réalisé de façon simultanée, sans stimulation par l'ACTH, le matin après au moins 12 heures en position allongée. Deux cathéters étaient introduits dans les veines surrénales via la veine fémorale, et leur placement était contrôlé avant le prélèvement par l'injection d'une petite quantité de produit de contraste. Des échantillons sanguins étaient ensuite prélevés simultanément au niveau des deux veines surrénales, pour la mesure des concentrations de cortisol et d'aldostérone. Si le radiologue avait le moindre doute sur la bonne position du cathéter pendant la procédure, un deuxième voire un troisième échantillon sanguin était prélevé.

Critères diagnostiques

A l'HEGP, le KTVS était considéré comme réussi en cas de $SI \geq 2$; et latéralisé quand le LI était ≥ 5 . En cas de prélèvements multiples, l'échantillon responsable du LI le plus élevé était utilisé pour l'interprétation du KTVS. Une recherche Medline a permis d'identifier trois autres centres réalisant des KTVS sans ACTH, avec une description précise de leur protocole et des critères diagnostiques utilisés entre 2001 et 2010.^{45,89,90}

Tableau 2. Critères diagnostiques utilisés dans les quatre centres

	Brisbane	Padoue	Paris	Turin
Sélectivité	$SI \geq 3$	$SI \geq 1.1$	$SI \geq 2$	$SI \geq 2$
Latéralisation	$LI' \geq 2$ et $CSI \leq 1$	$LI \geq 2$	$LI \geq 5$	$LI \geq 4$ Ou $LI \geq 3$ et $CSI < 1$

$SI = \text{Index de Sélectivité} = \frac{\text{Cortisol}_{\text{veine surrénale}}}{\text{Cortisol}_{\text{veine cave inférieure}}}$

$LI = \text{Index de Latéralisation} = \frac{(\text{Aldostérone/Cortisol})_{\text{côté dominant}}}{(\text{Aldostérone/Cortisol})_{\text{côté non dominant}}}$

$LI' = \frac{(\text{Aldostérone/Cortisol})_{\text{côté dominant}}}{(\text{Aldostérone/Cortisol})_{\text{veine cave inférieure}}}$

$CSI = \text{Index de Suppression Controlatérale} = \frac{(\text{Aldostérone/Cortisol})_{\text{côté non dominant}}}{$

$(\text{Aldostérone/Cortisol})_{\text{veine cave inférieure}}$

Chaque KTVS réalisé à l'HEGP entre janvier 2001 et juin 2010 a été ré-analysé selon les quatre critères d'interprétation décrits dans le tableau 2. Les KTVS étaient classés comme : (ii) non sélectifs s'ils ne remplissaient pas le critère de sélectivité considéré (ii) latéralisés du côté gauche ou du côté droit si sélectifs et remplissant les critères de latéralisation du côté considéré ; (iii) non latéralisés dans les autres cas.

Quand plusieurs échantillons étaient disponibles d'un seul côté ou des deux, nous avons comparé les classifications induites par les moyennes arithmétiques (de tous les ratios aldostérone/cortisol du même côté), les moyennes géométriques, l'échantillon le plus sélectif de chaque côté, et toutes les combinaisons possibles d'échantillons sélectifs à gauche et à droite.

Méthodes de dosage

Les concentrations de potassium et sodium étaient mesurées par méthode standard. Le débit de filtration glomérulaire était calculé par la méthode MDRD. La rénine active était déterminée par immunodosage en chimiluminescence (LIAISON; Diasorin, Antony, France). Les concentrations plasmatiques et urinaires d'aldostérone ont été déterminées par dosage radio-immunologique (Coat-A-Count, Siemens Medical Solutions Diagnostics, Saint-Denis, France). L'aldostérone urinaire était définie comme la somme de l'aldostérone libre et de l'aldostérone issue de l'hydrolyse de l'aldostérone-glucuronide 18 à un pH de 1.

Analyses statistiques

Les statistiques descriptives sont présentées sous forme de pourcentages ou de médianes [intervalle interquartile] le cas échéant, et les différences évaluées par le test de Fisher ou le test de Mann-Whitney, respectivement. Chaque KTVS était classé selon les critères d'interprétation de chaque centre. La moyenne arithmétique a été choisie comme méthode par défaut pour traiter plusieurs échantillons sélectifs du même côté.

L'impact de l'approche utilisée pour combiner plusieurs échantillons sélectifs du même côté (moyenne arithmétique, moyenne géométrique, ou considération de l'échantillon ayant l'index de sélectivité le plus élevé uniquement) en termes d'interprétation du KTVS a été évaluée dans chaque centre.

Pour rappel, la moyenne arithmétique d'une série de valeurs est définie par le rapport de la somme des valeurs divisé par le nombre de valeurs. La moyenne géométrique d'une série de valeurs se définit par la racine du produit de ces valeurs.

La reproductibilité des KTVS à l'intérieur de chaque centre a été évaluée pour les KTVS avec de multiples échantillons sélectifs au moins d'un côté. Toutes les combinaisons possibles d'échantillons sélectifs de chaque côté ont été testées pour simuler tous les LI possibles. Le LI le plus favorable à une latéralisation gauche était ensuite comparé au LI le plus favorable à une latéralisation droite, afin d'évaluer les discordances maximales entre échantillons.

La concordance des classifications entre ou au sein des centres a été évaluée avec des coefficients de kappa.⁹¹ Toutes les analyses ont été réalisées avec Stata 9.2 (StataCorp, College Station, Texas).

RESULTATS

Caractéristiques des patients

537 cathétérismes des veines surrénales ont été réalisés à l'HEGP entre janvier 2001 et juin 2010, chez 526 patients dont les principales caractéristiques cliniques et biochimiques sont reportées dans le tableau 3. L'âge médian était de 48 ans, 65% des patients étaient des hommes. Tous les patients ont eu un examen d'imagerie (scanner ou IRM). Le résultat de cet examen était disponible chez 520 patients. 321 (62%) patients présentaient des lésions surrénales : 96 (19%) avaient un APA typique, 129 (25%) avaient une lésion unilatérale atypique (hyperplasie unilatérale ou adénome atypique), 96 (19%) avaient des lésions bilatérales (hyperplasie bilatérale ou adénomes bilatéraux). Les 199 (38%) restants avaient des surrénales normales (Figure 4).



Figure 4. Aspect des surrénales de 3 patients avec HAP en tomodensitométrie

A: hyperplasie bilatérale des surrénales. B: nodule surrénalien gauche unilatéral hypodense.
C: nodules bilatéraux hypodenses

Interprétation des KTVS

Selon les critères de l'HEGP ($SI \geq 2$ et $LI \geq 5$), le cathétérisme bilatéral était sélectif dans 88% des cas (473/537). Sur ces 473 KTVS, 308 (57%) étaient non latéralisés et 165 (31%) étaient latéralisés (16% à gauche et 15% à droite).

Avec l'augmentation de l'index de sélectivité de 1.1 à 3, la proportion de KTVS sélectifs diminuait de 518 (96%) à 438 (82%). Ainsi, la proportion de KTVS considérés comme non sélectifs était presque 5 fois plus élevée avec le critère le plus strict (18% avec les critères de Brisbane, $SI \geq 3$) qu'avec le critère le moins strict (4% avec les critères de Padoue, $SI \geq 1.1$).

Pour chaque centre, les KTVS considérés sélectifs étaient ensuite réinterprétés selon chaque index de latéralisation correspondant. En considérant uniquement les KTVS sélectifs, la proportion de KTVS latéralisés était plus de 2 fois plus élevée avec le critère le moins strict (60% avec les critères de Padoue, $LI \geq 2$) qu'avec le plus strict (26% avec les critères de Brisbane, $LI' \geq 2$ et $CSI < 1$). L'analyse de l'ensemble des KTVS selon chaque critère diagnostique est détaillée dans le tableau 4 et dans la figure 5.

Seuls 56% des KTVS étaient classés de façon uniforme par toutes les règles diagnostiques : 19 (4%) comme non sélectifs, 55 (10%) latéralisés à droite, 63 (12%) latéralisés à gauche et 166 (31%) non latéralisés. Avec les deux critères diagnostiques les plus divergents (Padoue et Brisbane), 40% des résultats de KTVS étaient discordants. Le plus fort taux de concordance (92%) était observé entre les deux centres présentant les SI et LI les plus proches (Turin et Paris) (Tableau 5).

Prélèvements multiples : combinaison et reproductibilité

Des échantillons sanguins multiples étaient disponibles (d'un seul ou des deux côtés) pour 155 des 537 KTVS (29%). Quand l'index de sélectivité de chaque centre était appliqué, les prélèvements multiples interprétables concernaient 155 KTVS (29%) selon les critères de Padoue, 142 (26%) selon les critères de Turin et Paris, et 132 (25%) selon les critères de Brisbane.

En utilisant les moyennes géométriques pour combiner les prélèvements multiples provenant du même côté, l'interprétation différait des moyennes arithmétiques pour 3 KTVS (2%) avec les critères de Padoue, 2 (1%) avec les critères de Turin, 1 (1%) avec les critères de Paris et 2 (1%) avec les critères de Brisbane. Dans tous les cas, le changement se faisait de latéralisé à non-latéralisé, ou l'inverse (aucun changement de côté de latéralisation). Le coefficient de

kappa entre les moyennes arithmétique et géométrique était compris entre 0.97 (selon les critères de Padoue) et 0.99 (selon les critères de Paris).

Quand le prélèvement le plus sélectif de tous ceux disponibles d'un même côté était utilisé au lieu de la moyenne arithmétique, l'interprétation différait pour 15 KTVS (10%) avec les critères de Padoue, 9 (6%) avec les critères de Turin, 8 (5%) avec les critères de Paris, et 10 (6%) avec les critères de Brisbane. Dans tous les cas, le changement se faisait de latéralisé à non-latéralisé ou l'inverse. Le coefficient de kappa entre la moyenne arithmétique et le prélèvement le plus sélectif allait de 0.85 (selon les critères de Padoue) à 0.91 (selon les critères de Paris ou Turin).

Quand les échantillons sélectifs étaient combinés de toutes les façons possibles (à droite et à gauche), la combinaison la plus favorable (ayant le LI le plus élevé) à droite différait de la plus favorable à gauche pour 31 KTVS (20%) avec les critères de Padoue, 25 (16%) avec les critères de Turin, 23 (15%) avec les critères de Paris, et 18 (12%) avec les critères de Brisbane. Dans tous les cas sauf quatre, le changement se faisait de latéralisé à non-latéralisé, ou l'inverse. Ces quatre exceptions concernaient des KTVS analysés selon les critères de Padoue, pour lesquels le changement se faisait de latéralisé d'un côté à latéralisé de l'autre côté. Le coefficient de kappa entre les 2 LI les plus extrêmes était compris entre 0.70 (selon les critères de Padoue) et 0.80 (selon les critères de Brisbane).

Tableau 3. Caractéristiques des patients

Caractéristiques	Valeurs
Hommes	65%
Age au KTVS (années)	48 [41, 54]
IMC (kg/m ²)	28 [24.9, 31.1]
PA systolique (mmHg)	149 [136, 160]
PA diastolique (mmHg)	93 [85, 101]
Kaliémie (mmol/l)	3.4 [3.1, 3.7]
DFG (ml/min/1.73m ²)	91 [73, 103]
Aldostérone plasmatique (pmol/l)	539 [367, 790]
Rénine active plasmatique (mUI/l)	3 [1, 5]
RAR (pmol/mUI)	94 [65, 140]
Aldostéronurie (nmol/24h)	77 [54, 105]
Traitements antihypertenseurs	2 [1,3]

Les valeurs sont exprimées en pourcentages ou médianes [écart interquartile].

DFG, débit de filtration glomérulaire; IMC, indice de masse corporelle; KTVS, cathétérisme des veines surrénales; PA, pression artérielle; RAR, rapport aldostérone/rénine.

Tableau 4. Critères d'interprétation et classification des KTVS dans les différents centres

	Index de sélectivité	KTVS non sélectifs	Index de latéralisation	Latéralisation de l'hypersécrétion d'aldostérone		
				Bilatérale	Gauche	Droite
Brisbane	$SI \geq 3$	99 (18%)	$LI' \geq 2$ and $CSI < 1$	299 (56%)	80 (15%)	59 (11%)
Padoue	$SI \geq 1.1$	19 (4%)	$LI \geq 2$	195 (36%)	176 (33%)	137 (27%)
Paris	$SI \geq 2$	64 (12%)	$LI \geq 5$	308 (57%)	87 (16%)	78 (15%)
Turin	$SI \geq 2$	64 (12%)	$LI \geq 4$ or $(LI \geq 3$ and $CSI < 1)$	266 (50%)	113 (21%)	94 (17%)

$SI = \text{Index de Sélectivité} = \text{Cortisol}_{\text{veine surrénale}} / \text{Cortisol}_{\text{veine cave inférieure}}$

$LI = \text{Index de Latéralisation} = (\text{Aldostérone/Cortisol})_{\text{côté dominant}} / (\text{Aldostérone/Cortisol})_{\text{côté non dominant}}$

$LI' = (\text{Aldostérone/Cortisol})_{\text{côté dominant}} / (\text{Aldostérone/Cortisol})_{\text{veine cave inférieure}}$

$CSI = \text{Index de Suppression Controlateral} = (\text{Aldostérone/Cortisol})_{\text{côté non dominant}} / (\text{Aldostérone/Cortisol})_{\text{veine cave inférieure}}$

Figure 5. Interprétation des KTVS dans les différents centres

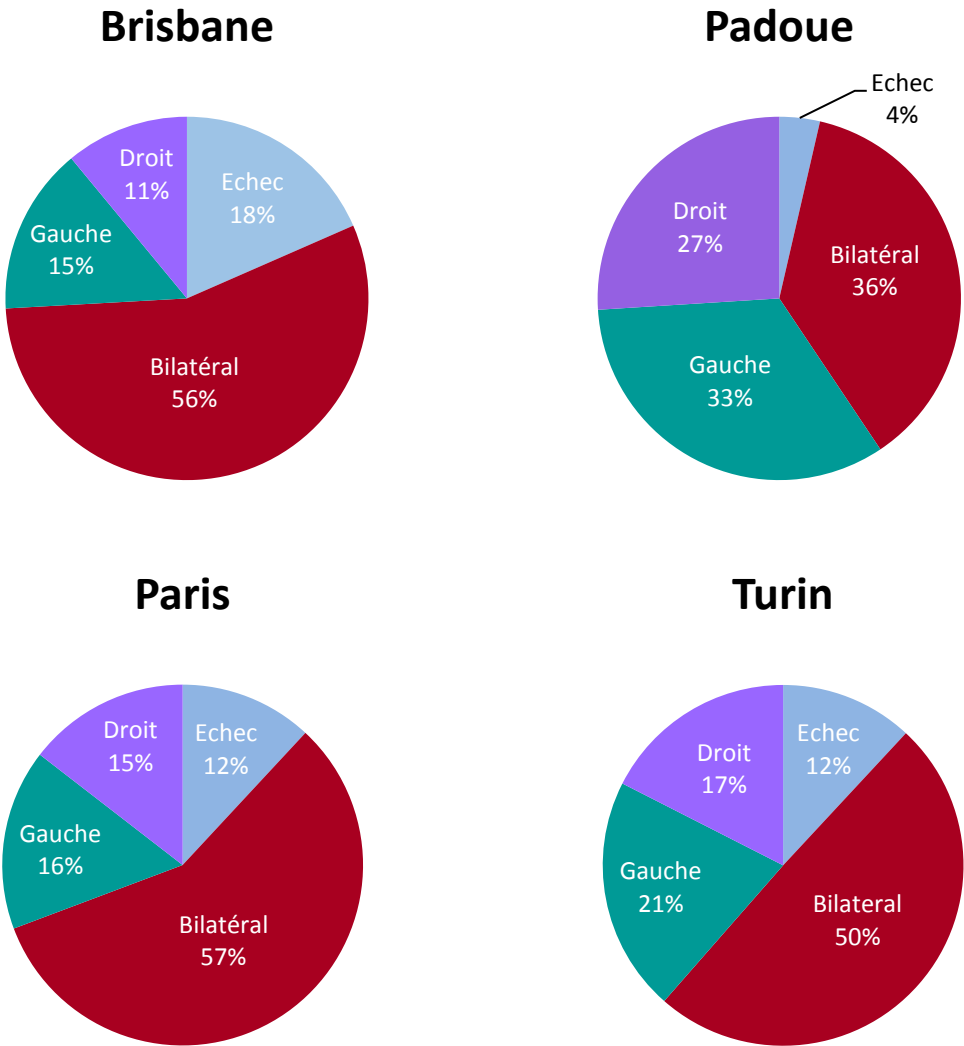


Tableau 5. Concordance de l'interprétation du KTVS selon les différents critères

	Brisbane Padoue	Brisbane Paris	Brisbane Turin	Padoue Paris	Padoue Turin	Paris Turin
Concordance	60%	84%	83%	67%	74%	92%
Kappa	0.44	0.74	0.74	0.53	0.64	0.88

DISCUSSION

Résumé des résultats

Ces résultats montrent dans quelle mesure l'interprétation d'un même KTVS peut différer selon les critères diagnostiques utilisés. Avant même l'interprétation de la latéralisation, 80/537 KTVS (15%) présentaient des résultats discordants concernant la sélectivité et auraient été considérés valides à Padoue mais pas à Brisbane. Le taux de latéralisation était plus de deux fois plus élevé avec les critères de Padoue qu'avec ceux de Brisbane. Au final, plus d'un tiers des patients aurait été pris en charge différemment entre Brisbane et Padoue, et le traitement chirurgical aurait été proposé à deux fois plus de patients à Padoue qu'à Brisbane. Seuls 303/537 KTVS (56%) étaient classés de façon uniforme par toutes les règles diagnostiques.

Utiliser la moyenne géométrique ou la moyenne arithmétique pour combiner de multiples prélèvements sélectifs provenant d'une même veine surrénale n'a pas modifié l'interprétation des KTVS. En revanche, considérer uniquement le plus sélectif des échantillons multiples a conduit à une interprétation différente dans un petit nombre de cas, mais ce de façon significative. Les KTVS avec deux ou plus de deux prélèvements multiples disponibles d'au moins un côté étaient classifiés différemment avec les deux combinaisons les plus extrêmes dans 12% (à Brisbane) à 20% (à Padoue) des cas. Avec les critères de Padoue, quatre KTVS latéralisés ont vu leur latéralisation changer de côté, selon l'échantillon utilisé pour l'interprétation.

Le KTVS est actuellement considéré comme l'examen de référence pour le diagnostic d'hypersécrétion unilatérale d'aldostérone dans l'HAP, et va concerner un nombre croissant de patient étant donné "l'épidémie" d'HAP.^{2,6} Mais il reste un examen invasif et coûteux pouvant entraîner des complications, et dont l'apport diagnostique attendu est par conséquent important.⁴⁸ Ces résultats suggèrent que la prise en charge des patients avec HAP pourrait être inappropriée en se basant uniquement sur les résultats de leur KTVS interprété avec une règle diagnostique donnée.

Comparaison avec les précédentes études

L'équipe de Kline a comparé 10 protocoles d'interprétation différents (avec ou sans stimulation par ACTH) chez 63 patients.⁹² Le taux de succès du KTVS variait entre 13 et 77% selon le SI utilisé, et seuls 17% des patients étaient classés de façon uniforme par toutes les

règles diagnostiques (8% d'hypersécrétion bilatérale et 9% d'hypersécrétion unilatérale). Une autre étude a inclus rétrospectivement 64 patients ayant eu chacun deux KTVS du fait de l'échec d'une première procédure.⁹³ Le taux de latéralisation variait entre 9 et 61% (en incluant les KTVS non sélectifs) quand les résultats étaient analysés avec trois règles diagnostiques différentes. Le taux de reproductibilité entre les deux procédures était seulement de 35 à 50%.

Ces études sont concordantes avec les résultats obtenus et soulignent le fait que les choix du SI et du LI influencent fortement l'interprétation du KTVS et les décisions thérapeutiques : le même KTVS peut être considéré sélectif et latéralisé dans un premier centre, non sélectif dans un deuxième centre, sélectif mais non latéralisé dans un troisième centre, conduisant à une prise en charge radicalement différente.

Interprétation

La moyenne géométrique est mathématiquement plus appropriée que la moyenne arithmétique pour combiner plusieurs ratios. Cependant, les données obtenues montrent que l'utilisation de ce calcul plus complexe pour associer les ratios aldostérone/cortisol de plusieurs échantillons sélectifs provenant de la même veine surrénale n'a pas modifié l'interprétation du KTVS. Une autre option serait de garder seulement le prélèvement le plus sélectif (responsable du SI le plus élevé), en considérant que le SI reflète la qualité du prélèvement. Ce mode de raisonnement peut alors conduire à des interprétations différentes, sans que l'on puisse juger de quelle interprétation est la plus appropriée.

Ces résultats montrent également que le taux de concordance entre les deux critères d'interprétation de KTVS les plus éloignés (60%) n'était finalement pas meilleur que le taux de concordance entre le KTVS et le scanner estimé dans une méta-analyse de 38 études (62%).⁷ Les discordances entre KTVS et scanner sont habituellement attribuées à la coexistence d'un incidentalome surrénal et d'une hyperplasie bilatérale, ou à la non-visualisation d'un petit adénome ou d'une hyperplasie unilatérale.^{7,43,45,94} Cependant, elles pourraient aussi être liées à un échec du KTVS ou à une mauvaise interprétation. Il existe des exemples d'échecs postopératoires sur le plan hormonal suite à une surrénalectomie indiquée par une latéralisation au KTVS, avec persistance d'une hypersécrétion d'aldostérone,^{52,95-97} voire persistance d'une hypersécrétion d'aldostérone non freinable.⁹⁸ De même, certains

patients présentant des résultats de KTVS et de scanner discordants ont été guéris sur le plan hormonal après surrénalectomie du côté de l'adénome, et non de la latéralisation au KTVS.^{99,100}

Malgré ces chiffres préoccupants, les conséquences cliniques de l'interprétation erronée du KTVS restent incertaines. Les antagonistes du récepteur minéralocorticoïde sont efficaces pour corriger l'hypertension et l'hypokaliémie dans l'HAP unilatéral et il est donc tout à fait légitime de ne pas opérer des patients avec des formes d'HAP potentiellement latéralisées.⁷⁸ A l'inverse, une étude a montré que la surrénalectomie unilatérale pouvait être efficace dans l'HAP par hyperplasie bilatérale dans environ un tiers des cas, chez des patients intolérants ou réfractaires au traitement médical présentant un HAP modéré et/ou une glande surrénale dominante au KTVS.¹⁰¹ Ainsi, on pourrait imaginer qu'une erreur diagnostique n'aurait pas de conséquences majeures, dans les cas où le KTVS serait interprété comme latéralisé en cas d'hypersécrétion bilatérale ou comme non latéralisé en cas d'hypersécrétion unilatérale. Le principal problème resterait le cas des KTVS pouvant être interprétés comme latéralisés à droite ou latéralisés à gauche selon l'échantillon sanguin utilisé. Nos résultats montrent que cette possibilité peut être observée quand des prélèvements multiples sont réalisés lors du KTVS, en appliquant des seuils de sélectivité bas.

Perspectives cliniques

De nombreux auteurs ont tenté de mesurer la précision diagnostique du KTVS,^{46,47} mais celle-ci reste très difficile à estimer. En effet, les faux négatifs passent fréquemment inaperçus car ils ne sont pas opérés et rarement réexplorés sur le plan hormonal.¹⁰² De même, les faux positifs sont souvent sous-estimés car la guérison de l'HAP après la chirurgie est difficile à affirmer : une HTA essentielle peut persister après surrénalectomie pour APA,^{51,55} et le RAR est susceptible de diminuer après surrénalectomie chez un patient avec une hyperplasie bilatérale.¹⁰¹ De ce fait, ni la sensibilité ni la spécificité du KTVS peuvent être estimées de façon précise.

Les mêmes écueils méthodologiques s'appliquent à la détermination des meilleurs seuils diagnostiques. Théoriquement, les seuils de SI et LI optimaux devraient être définis comme les meilleurs prédicteurs de guérison post-chirurgicale dans un groupe de patients avec HAP opérés quelques soit leurs résultats de KTVS.⁸ Bien entendu, une telle étude ne serait pas éthique. Mulatero et son équipe ont défini les seuils idéaux comme ceux permettant d'obtenir

la plus grande reproductibilité dans un groupe de patients ayant eu deux KTVS.⁹³ De façon prévisible, cette attitude conduit à adopter les critères diagnostiques les plus stricts. Les considérations pragmatiques vont également dans ce sens: le traitement chirurgical de l'HAP bilatéral étant probablement moins souhaitable que le traitement médical de l'HAP unilatéral, ou autrement dit les faux négatifs du KTVS étant moins préoccupants que les faux positifs, des seuils diagnostiques élevés semblent préférables.

Même si ces considérations peuvent être contestées, il reste problématique qu'un même patient avec un même KTVS n'ait pas la même prise en charge dans deux centres de référence, et il y a une réelle nécessité de standardiser les critères diagnostiques. Il est encore plus problématique qu'un même patient puisse ne pas avoir la même prise en charge à l'intérieur d'un même centre, du fait de la variabilité du ratio aldostérone/cortisol dans chaque veine surrénale (lorsque plusieurs prélèvements sont réalisés). Cette concordance limitée entre échantillons multiples retrouvée ici remet en cause des précédents résultats montrant une forte concordance entre prélèvements uniques et multiples.¹⁰³

Comme il est de pratique courante de réaliser plusieurs prélèvements sanguins lors du KTVS, et qu'il n'y a pas de consensus sur lequel des échantillons devrait être utilisé ou comment ils devraient être associés, cela pourrait augmenter encore l'hétérogénéité de l'interprétation des KTVS. Dans notre étude, les critères les plus stricts (Brisbane), étaient responsables de la plus forte reproductibilité entre prélèvements multiples. Ces données renforcent l'idée que des seuils diagnostiques élevés semblent préférables. Cependant, quand le LI est élevé, il n'est pas démontré que l'utilisation de l'index de suppression controlatérale (comme pratiqué à Brisbane) améliore la précision diagnostique du KTVS. Une étude récente montrait en effet que l'absence de suppression controlatérale n'était pas associée à une moins bonne réponse à la surrénalectomie, quand le LI était supérieur à 4.¹⁰⁴

Un récent consensus d'expert a proposé un seuil de 2 pour le SI sans stimulation et de 3 sous stimulation par ACTH, un seuil de 2 pour le LI sans stimulation et de 4 sous stimulation par ACTH.⁸ C'est la première fois qu'un consensus sur l'interprétation du KTVS est établi entre les centres experts et il s'agit d'une avancée certaine, même si les questions de l'utilisation ou non d'ACTH, de la nécessité de dupliquer les prélèvements et du meilleur moyen de les combiner, et de la réelle valeur diagnostique du KTVS restent en suspens.

Au vu des limites du KTVS, plusieurs équipes ont cherché des explications et des alternatives. Les procédures actuelles de KTVS reposent sur le dosage du cortisol pour évaluer la

sélectivité des prélèvements et s'affranchir des biais de dilution lors du calcul de l'index de latéralisation. Cependant le cortisol est une hormone pulsatile, avec une demi-vie longue de 100 minutes. Par conséquent l'augmentation de la concentration de cortisol dans la veine surrénale par rapport à la périphérie est le plus souvent relativement mineure, et peut entraîner des erreurs d'interprétation. D'autres hormones ont été étudiées par spectrométrie de masse. Il a ainsi été montré que certaines de ces hormones ont une demi-vie plus courte et un ratio veine surrénale sur périphérie plus élevé, permettant d'être plus discriminant pour la détermination de la validité de l'examen.¹⁰⁵ La métanéphrine qui provient à plus de 90% de la médullosurrénale a ainsi montré une plus grande sensibilité que le cortisol pour l'index de sélectivité. En effet sur 34 KTVS réalisés sans ACTH, le taux de succès passe de 56 à 91% en utilisant un ratio veine surrénale/périphérie de 12 pour la métanéphrine et de 3 pour le cortisol.¹⁰⁶

L'utilisation du TEP-scanner au 11C-metomidate, un puissant inhibiteur de la 11 β -hydroxylase et de l'aldostérone synthase (surexprimées dans les APA), a été proposée comme alternative non invasive au KTVS avec une sensibilité de 76% et une spécificité de 87% pour différencier APA et incidentalome surrénal.¹⁰⁷ Cependant, ces résultats étaient obtenus en considérant le KTVS comme examen de référence. Cette technique semble cependant prometteuse mais ne pourra être développée que dans des centres experts en raison de la faible demi-vie du carbone 11 (20 minutes environ), et d'autres études seront nécessaires pour évaluer si celle-ci permet d'identifier la majorité des adénomes.¹⁶

Une autre alternative a été proposée afin de limiter le recours au KTVS : l'utilisation de scores de probabilité d'hypersécrétion unilatérale. Küpers et al. ont montré que tous les patients présentant un adénome typique à l'imagerie associé à une kaliémie < 3.5 mmol/l et/ou un DFG ≥ 100 ml/min/1.73 m² avaient une hypersécrétion d'aldostérone unilatérale.⁸⁷ Ce critère avait une spécificité de 100% et une sensibilité de 53%, et aurait permis d'éviter le KTVS chez 30% des patients de la cohorte étudiée. Ce score n'a cependant pas été validé par d'autres équipes, sauf chez les patients de moins de 40 ans, du fait de la faible prévalence d'incidentalomes surrénaux avant cet âge.^{108,109}

Limites de l'étude

Certaines limites de ce travail nécessitent d'être soulignées. Tout d'abord, l'analyse est rétrospective, mais les données ont été enregistrées de façon prospective avec un faible taux de valeurs manquantes dans la base de données informatique. Deuxièmement, comme

précédemment exposé, certains patients ont été explorés sous traitement antihypertenseur non neutre, mais certaines données suggèrent qu'un KTVS peut rester instructif même sous médicaments interférents et même sous spironolactone.¹¹⁰ Troisièmement, la conception de l'étude ne permet pas de formuler des recommandations concernant les seuils de SI et LI optimaux, et n'apporte pas de solutions pratiques au problème soulevé.

CONCLUSION

Le cathétérisme des veines surrénales est actuellement considéré comme le test de référence pour évaluer la latéralisation de l'hypersécrétion d'aldostérone dans l'hyperaldostéronisme primaire, notamment comparativement à l'imagerie. Cependant, ses résultats devraient être interprétés avec prudence, car les seuils qui déterminent le succès du prélèvement surrénal et la latéralisation de l'hypersécrétion d'aldostérone ne sont pas consensuels. Les différents critères actuellement utilisés dans les centres experts se traduisent par une interprétation hétérogène des KTVS, et par conséquent par une prise en charge différente des patients (avec des discordances pouvant aller jusqu'à 40% des KTVS entre deux centres). En outre, les véritables sensibilité et spécificité du KTVS ne sont pas connues, et jusqu'à aujourd'hui rien ne prouve que ses performances soient meilleures que celles de l'imagerie. La standardisation des seuils est un pré-requis indispensable à la recherche et l'évaluation de la valeur diagnostique et pronostique du KTVS. Dans ce sens, la récente proposition du consensus d'expert permettra peut-être d'uniformiser les pratiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, Desideri G, Fabris B, Ferri C, Ganzaroli C, Giacchetti G, Letizia C, Maccario M, Mallamaci F, Mannelli M, Mattarello M-J, Moretti A, Palumbo G, Parenti G, Porteri E, Semplicini A, Rizzoni D, Rossi E, Boscaro M, Pessina AC, Mantero F, PAPY Study Investigators. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:2293–2300.
2. Mulatero P, Stowasser M, Loh K-C, Fardella CE, Gordon RD, Mosso L, Gomez-Sanchez CE, Veglio F, Young WF. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:1045–1050.
3. Amar L, Plouin P-F, Steichen O. Aldosterone-producing adenoma and other surgically correctable forms of primary aldosteronism. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5:9.
4. Letavernier E, Peyrard S, Amar L, Zinzindohoué F, Fiquet B, Plouin P-F. Blood pressure outcome of adrenalectomy in patients with primary hyperaldosteronism with or without unilateral adenoma. *J Hypertens*. 2008;26:1816–1823.
5. Sawka AM, Young WF, Thompson GB, Grant CS, Farley DR, Leibson C, van Heerden JA. Primary aldosteronism: factors associated with normalization of blood pressure after surgery. *Ann Intern Med*. 2001;135:258–261.
6. Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE, Mantero F, Stowasser M, Young WF, Montori VM, Endocrine Society. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:3266–3281.
7. Kempers MJE, Lenders JWM, van Outheusden L, van der Wilt GJ, Schultze Kool LJ, Hermus ARMM, Deinum J. Systematic review: diagnostic procedures to differentiate unilateral from bilateral adrenal abnormality in primary aldosteronism. *Ann Intern Med*. 2009;151:329–337.
8. Rossi GP, Auchus RJ, Brown M, Lenders JWM, Naruse M, Plouin PF, Satoh F, Young WF. An expert consensus statement on use of adrenal vein sampling for the subtyping of primary aldosteronism. *Hypertension*. 2014;63:151–160.
9. Rossi GP, Barisa M, Allolio B, Auchus RJ, Amar L, Cohen D, Degenhart C, Deinum J, Fischer E, Gordon R, Kickuth R, Kline G, Lacroix A, Magill S, Miotto D, Naruse M, Nishikawa T, Omura M, Pimenta E, Plouin P-F, Quinkler M, Reincke M, Rossi E, Rump LC, Satoh F, Schultze Kool L, Seccia TM, Stowasser M, Tanabe A, Trerotola S, Vonend O, Widimsky J, Wu K-D, Wu V-C, Pessina AC. The Adrenal Vein Sampling International Study (AVIS) for identifying the major subtypes of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:1606–1614.
10. Graham UM, Mullan KR, Hunter SJ, Atkinson AB, Stewart PM and Allolio B. Adrenal vein sampling for primary aldosteronism: time for a reality check Response. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;73:551–552.
11. Douma S, Petidis K, Doumas M, Papaefthimiou P, Triantafyllou A, Kartali N, Papadopoulos N, Vogiatzis K, Zamboulis C. Prevalence of primary hyperaldosteronism in resistant hypertension: a retrospective observational study. *Lancet*. 2008;371:1921–1926.

12. Gordon RD, Stowasser M, Tunny TJ, Klemm SA, Rutherford JC. High incidence of primary aldosteronism in 199 patients referred with hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1994;21:315–318.
13. Plouin P-F, Amar L, Chatellier G. Trends in the prevalence of primary aldosteronism, aldosterone-producing adenomas, and surgically correctable aldosterone-dependent hypertension. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2004;19:774–777.
14. Hannemann A, Wallaschofski H. Prevalence of primary aldosteronism in patient's cohorts and in population-based studies--a review of the current literature. *Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Métabolisme*. 2012;44:157–162.
15. Kaplan NM. Cautions over the current epidemic of primary aldosteronism. *Lancet*. 2001;357:953–954.
16. Chao C-T, Wu V-C, Kuo C-C, Lin Y-H, Chang C-C, Chueh SJ, Wu K-D, Pimenta E, Stowasser M. Diagnosis and management of primary aldosteronism: an updated review. *Ann Med*. 2013;45:375–383.
17. Mulatero P, Dluhy RG, Giacchetti G, Boscaro M, Veglio F, Stewart PM. Diagnosis of primary aldosteronism: from screening to subtype differentiation. *Trends Endocrinol Metab TEM*. 2005;16:114–119.
18. Hiramatsu K, Yamada T, Yukimura Y, Komiya I, Ichikawa K, Ishihara M, Nagata H, Izumiyama T. A screening test to identify aldosterone-producing adenoma by measuring plasma renin activity. Results in hypertensive patients. *Arch Intern Med*. 1981;141:1589–1593.
19. Stowasser M, Gordon RD, Gunasekera TG, Cowley DC, Ward G, Archibald C, Smithers BM. High rate of detection of primary aldosteronism, including surgically treatable forms, after “non-selective” screening of hypertensive patients. *J Hypertens*. 2003;21:2149–2157.
20. Montori VM, Young WF. Use of plasma aldosterone concentration-to-plasma renin activity ratio as a screening test for primary aldosteronism. A systematic review of the literature. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2002;31:619–632, xi.
21. Schwartz GL, Turner ST. Screening for primary aldosteronism in essential hypertension: diagnostic accuracy of the ratio of plasma aldosterone concentration to plasma renin activity. *Clin Chem*. 2005;51:386–394.
22. Jansen PM, van den Born B-JH, Frenkel WJ, de Bruijne ELE, Deinum J, Kerstens MN, Smulders YM, Woittiez AJ, Wijnbenga JAM, Zietse R, Danser AHJ, van den Meiracker AH. Test characteristics of the aldosterone-to-renin ratio as a screening test for primary aldosteronism. *J Hypertens*. 2014;32:115–126.
23. Seifarth C, Trenkel S, Schobel H, Hahn EG, Hensen J. Influence of antihypertensive medication on aldosterone and renin concentration in the differential diagnosis of essential hypertension and primary aldosteronism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;57:457–465.
24. Mulatero P, Rabbia F, Milan A, Paglieri C, Morello F, Chiandussi L, Veglio F. Drug effects on aldosterone/plasma renin activity ratio in primary aldosteronism. *Hypertension*. 2002;40:897–902.

25. Pizzolo F, Pavan C, Corrocher R, Olivieri O. Laboratory diagnosis of primary aldosteronism, and drospirenone-ethinylestradiol therapy. *Am J Hypertens*. 2007;20:1334–1337.
26. Tanabe A, Naruse M, Takagi S, Tsuchiya K, Imaki T, Takano K. Variability in the renin/aldosterone profile under random and standardized sampling conditions in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:2489–2494.
27. Mulatero P, Milan A, Fallo F, Regolisti G, Pizzolo F, Fardella C, Mosso L, Marafetti L, Veglio F, Maccario M. Comparison of confirmatory tests for the diagnosis of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:2618–2623.
28. Giacchetti G, Ronconi V, Lucarelli G, Boscaro M, Mantero F. Analysis of screening and confirmatory tests in the diagnosis of primary aldosteronism: need for a standardized protocol. *J Hypertens*. 2006;24:737–745.
29. Rossi GP, Belfiore A, Bernini G, Desideri G, Fabris B, Ferri C, Giacchetti G, Letizia C, Maccario M, Mallamaci F, Mannelli M, Montemurro D, Palumbo G, Rizzoni D, Rossi E, Semplicini A, Agabiti-Rosei E, Pessina AC, Mantero F, PAPY Study Investigators. Prospective evaluation of the saline infusion test for excluding primary aldosteronism due to aldosterone-producing adenoma. *J Hypertens*. 2007;25:1433–1442.
30. Rossi GP, Belfiore A, Bernini G, Desideri G, Fabris B, Ferri C, Giacchetti G, Letizia C, Maccario M, Mallamaci F, Mannelli M, Palumbo G, Rizzoni D, Rossi E, Agabiti-Rosei E, Pessina AC, Mantero F, Primary Aldosteronism Prevalence in Italy Study Investigators. Comparison of the captopril and the saline infusion test for excluding aldosterone-producing adenoma. *Hypertension*. 2007;50:424–431.
31. Mantero F, Fallo F, Opocher G, Armanini D, Boscaro M, Scaroni C. Effect of angiotensin II and converting enzyme inhibitor (captopril) on blood pressure, plasma renin activity and aldosterone in primary aldosteronism. *Clin Sci Lond Engl 1979*. 1981;61 Suppl 7:289s–293s.
32. Irony I, Kater CE, Biglieri EG, Shackleton CH. Correctable subsets of primary aldosteronism. Primary adrenal hyperplasia and renin responsive adenoma. *Am J Hypertens*. 1990;3:576–582.
33. Gordon RD, Gomez-Sanchez CE, Hamlet SM, Tunny TJ, Klemm SA. Angiotensin-responsive aldosterone-producing adenoma masquerades as idiopathic hyperaldosteronism (IHA: adrenal hyperplasia) or low-renin essential hypertension. *J Hypertens Suppl Off J Int Soc Hypertens*. 1987;5:S103–106.
34. Goh BKP, Tan Y-H, Chang KTE, Eng PHK, Yip SKH, Cheng CWS. Primary hyperaldosteronism secondary to unilateral adrenal hyperplasia: an unusual cause of surgically correctable hypertension. A review of 30 cases. *World J Surg*. 2007;31:72–79.
35. Seccia TM, Fassina A, Nussdorfer GG, Pessina AC, Rossi GP. Aldosterone-producing adrenocortical carcinoma: an unusual cause of Conn's syndrome with an ominous clinical course. *Endocr Relat Cancer*. 2005;12:149–159.
36. Zennaro M-C, Rickard AJ, Boulkroun S. Genetics of mineralocorticoid excess: an update for clinicians. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc*. 2013;169:R15–25.
37. Mulatero P, Tizzani D, Viola A, Bertello C, Monticone S, Mengozzi G, Schiavone D, Williams TA, Einaudi S, La Grotta A, Rabbia F, Veglio F. Prevalence and characteristics of familial

- hyperaldosteronism: the PATOGEN study (Primary Aldosteronism in TORino-GENetic forms). *Hypertension*. 2011;58:797–803.
38. Lifton RP, Dluhy RG, Powers M, Rich GM, Cook S, Ulick S, Lalouel JM. A chimaeric 11 beta-hydroxylase/aldosterone synthase gene causes glucocorticoid-remediable aldosteronism and human hypertension. *Nature*. 1992;355:262–265.
 39. Médeau V, Assié G, Zennaro M-C, Clauser E, Plouin P-F, Jeunemaitre X. [Familial aspect of primary hyperaldosteronism: analysis of families compatible with primary hyperaldosteronism type 2]. *Ann Endocrinol*. 2005;66:240–246.
 40. Geller DS, Zhang J, Wisgerhof MV, Shackleton C, Kashgarian M, Lifton RP. A novel form of human mendelian hypertension featuring nonglucocorticoid-remediable aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:3117–3123.
 41. Choi M, Scholl UI, Yue P, Björklund P, Zhao B, Nelson-Williams C, Ji W, Cho Y, Patel A, Men CJ, Lolis E, Wisgerhof MV, Geller DS, Mane S, Hellman P, Westin G, Åkerström G, Wang W, Carling T, Lifton RP. K⁺ channel mutations in adrenal aldosterone-producing adenomas and hereditary hypertension. *Science*. 2011;331:768–772.
 42. Scholl UI, Goh G, Stölting G, de Oliveira RC, Choi M, Overton JD, Fonseca AL, Korah R, Starker LF, Kunstman JW, Prasad ML, Hartung EA, Mauras N, Benson MR, Brady T, Shapiro JR, Loring E, Nelson-Williams C, Libutti SK, Mane S, Hellman P, Westin G, Åkerström G, Björklund P, Carling T, Fahlke C, Hidalgo P, Lifton RP. Somatic and germline CACNA1D calcium channel mutations in aldosterone-producing adenomas and primary aldosteronism. *Nat Genet*. 2013;45:1050–1054.
 43. Terzolo M, Stigliano A, Chiodini I, Loli P, Furlani L, Arnaldi G, Reimondo G, Pia A, Toscano V, Zini M, Borretta G, Papini E, Garofalo P, Allolio B, Dupas B, Mantero F, Tabarin A, Italian Association of Clinical Endocrinologists. AME position statement on adrenal incidentaloma. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc*. 2011;164:851–870.
 44. Salem V, Hopkins TG, El-Gayar H, Zac-Varghese S, Goldstone AP, Todd JF, Dhillo W, Field BCT, Martin N, Hatfield E, Donaldson M, Palazzo F, Meeran K, Jackson J, Tan T. Adrenal venous sampling as a diagnostic procedure for primary hyperaldosteronism: experience from a tertiary referral centre. *Horm Athens Greece*. 2012;11:151–159.
 45. Rossi GP, Sacchetto A, Chiesura-Corona M, De Toni R, Gallina M, Feltrin GP, Pessina AC. Identification of the etiology of primary aldosteronism with adrenal vein sampling in patients with equivocal computed tomography and magnetic resonance findings: results in 104 consecutive cases. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:1083–1090.
 46. Doppman JL, Gill JR, Miller DL, Chang R, Gupta R, Friedman TC, Choyke PL, Feuerstein IM, Dwyer AJ, Jicha DL. Distinction between hyperaldosteronism due to bilateral hyperplasia and unilateral aldosteronoma: reliability of CT. *Radiology*. 1992;184:677–682.
 47. Young WF, Stanson AW, Thompson GB, Grant CS, Farley DR, van Heerden JA. Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism. *Surgery*. 2004;136:1227–1235.
 48. Daunt N. Adrenal vein sampling: how to make it quick, easy, and successful. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc*. 2005;25 Suppl 1:S143–158.
 49. Nishikawa T, Omura M, Satoh F, Shibata H, Takahashi K, Tamura N, Tanabe A, Task Force Committee on Primary Aldosteronism, The Japan Endocrine Society. Guidelines for the

diagnosis and treatment of primary aldosteronism--the Japan Endocrine Society 2009. *Endocr J*. 2011;58:711–721.

50. Sywak M, Pasiaka JL. Long-term follow-up and cost benefit of adrenalectomy in patients with primary hyperaldosteronism. *Br J Surg*. 2002;89:1587–1593.
51. Rossi GP, Bolognesi M, Rizzoni D, Seccia TM, Piva A, Porteri E, Tiberio GAM, Giulini SM, Agabiti-Rosei E, Pessina AC. Vascular remodeling and duration of hypertension predict outcome of adrenalectomy in primary aldosteronism patients. *Hypertension*. 2008;51:1366–1371.
52. Van der Linden P, Steichen O, Zinzindohoué F, Plouin P-F. Blood pressure and medication changes following adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism: a follow-up study. *J Hypertens*. 2012;30:761–769.
53. Pang TC, Bambach C, Monaghan JC, Sidhu SB, Bune A, Delbridge LW, Sywak MS. Outcomes of laparoscopic adrenalectomy for hyperaldosteronism. *ANZ J Surg*. 2007;77:768–773.
54. Waldmann J, Maurer L, Holler J, Kann PH, Ramaswamy A, Bartsch DK, Langer P. Outcome of surgery for primary hyperaldosteronism. *World J Surg*. 2011;35:2422–2427.
55. Proye CA, Mulliez EA, Carnaille BM, Lecomte-Houcke M, Decoulx M, Wémeau JL, Lefebvre J, Racadot A, Ernst O, Huglo D, Carré A. Essential hypertension: first reason for persistent hypertension after unilateral adrenalectomy for primary aldosteronism? *Surgery*. 1998;124:1128–1133.
56. Young WF, Stanson AW. What are the keys to successful adrenal venous sampling (AVS) in patients with primary aldosteronism? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;70:14–17.
57. Carr CE, Cope C, Cohen DL, Fraker DL, Trerotola SO. Comparison of sequential versus simultaneous methods of adrenal venous sampling. *J Vasc Interv Radiol JVIR*. 2004;15:1245–1250.
58. Seccia TM, Miotto D, De Toni R, Pitter G, Mantero F, Pessina AC, Rossi GP. Adrenocorticotrophic hormone stimulation during adrenal vein sampling for identifying surgically curable subtypes of primary aldosteronism: comparison of 3 different protocols. *Hypertension*. 2009;53:761–766.
59. Rossi GP, Pitter G, Bernante P, Motta R, Feltrin G, Miotto D. Adrenal vein sampling for primary aldosteronism: the assessment of selectivity and lateralization of aldosterone excess baseline and after adrenocorticotrophic hormone (ACTH) stimulation. *J Hypertens*. 2008;26:989–997.
60. Magill SB, Raff H, Shaker JL, Brickner RC, Knechtges TE, Kehoe ME, Findling JW. Comparison of adrenal vein sampling and computed tomography in the differentiation of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:1066–1071.
61. Vonend O, Ockenfels N, Gao X, Allolio B, Lang K, Mai K, Quack I, Saleh A, Degenhart C, Seufert J, Seiler L, Beuschlein F, Quinkler M, Podrabsky P, Bidlingmaier M, Lorenz R, Reincke M, Rump LC, German Conn's Registry. Adrenal venous sampling: evaluation of the German Conn's registry. *Hypertension*. 2011;57:990–995.
62. Mengozzi G, Rossato D, Bertello C, Garrone C, Milan A, Pagni R, Veglio F, Mulatero P. Rapid cortisol assay during adrenal vein sampling in patients with primary aldosteronism. *Clin Chem*. 2007;53:1968–1971.

63. Rossi E, Regolisti G, Perazzoli F, Negro A, Grasselli C, Santi R, Cavalieri S, Belloni L, Gemelli G, Della Valle E, Miotto D. Intraprocedural cortisol measurement increases adrenal vein sampling success rate in primary aldosteronism. *Am J Hypertens*. 2011;24:1280–1285.
64. Rocha R, Funder JW. The pathophysiology of aldosterone in the cardiovascular system. *Ann N Y Acad Sci*. 2002;970:89–100.
65. Tomaschitz A, Pilz S, Ritz E, Meinitzer A, Boehm BO, März W. Plasma aldosterone levels are associated with increased cardiovascular mortality: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study. *Eur Heart J*. 2010;31:1237–1247.
66. Milliez P, Girerd X, Plouin P-F, Blacher J, Safar ME, Mourad J-J. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1243–1248.
67. Savard S, Amar L, Plouin P-F, Steichen O. Cardiovascular complications associated with primary aldosteronism: a controlled cross-sectional study. *Hypertension*. 2013;62:331–336.
68. Stowasser M, Sharman J, Leano R, Gordon RD, Ward G, Cowley D, Marwick TH. Evidence for abnormal left ventricular structure and function in normotensive individuals with familial hyperaldosteronism type I. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:5070–5076.
69. Rossi GP, Bernini G, Desideri G, Fabris B, Ferri C, Giacchetti G, Letizia C, Maccario M, Mannelli M, Matterello M-J, Montemurro D, Palumbo G, Rizzoni D, Rossi E, Pessina AC, Mantero F, PAPY Study Participants. Renal damage in primary aldosteronism: results of the PAPY Study. *Hypertension*. 2006;48:232–238.
70. Kuo C-C, Wu V-C, Tsai C-W, Wu K-D, Taiwan Primary Aldosteronism Investigation (TAIPA) Study Group). Relative kidney hyperfiltration in primary aldosteronism: a meta-analysis. *J Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst JRAAS*. 2011;12:113–122.
71. Sechi LA, Di Fabio A, Bazzocchi M, Uzzau A, Catena C. Intrarenal hemodynamics in primary aldosteronism before and after treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:1191–1197.
72. Fallo F, Veglio F, Bertello C, Sonino N, Della Mea P, Ermani M, Rabbia F, Federspil G, Mulatero P. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:454–459.
73. Reincke M, Meisinger C, Holle R, Quinkler M, Hahner S, Beuschlein F, Bidlingmaier M, Seissler J, Endres S, Participants of the German Conn's Registry. Is primary aldosteronism associated with diabetes mellitus? Results of the German Conn's Registry. *Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Métabolisme*. 2010;42:435–439.
74. Matrozoza J, Steichen O, Amar L, Zacharieva S, Jeunemaitre X, Plouin P-F. Fasting plasma glucose and serum lipids in patients with primary aldosteronism: a controlled cross-sectional study. *Hypertension*. 2009;53:605–610.
75. Walz MK, Gwosdz R, Levin SL, Alesina PF, Suttrop A-C, Metz KA, Wenger FA, Petersenn S, Mann K, Schmid KW. Retroperitoneoscopic adrenalectomy in Conn's syndrome caused by adrenal adenomas or nodular hyperplasia. *World J Surg*. 2008;32:847–853.
76. Assalia A, Gagner M. Laparoscopic adrenalectomy. *Br J Surg*. 2004;91:1259–1274.

77. Lin Y-H, Lee H-H, Liu K-L, Lee J-K, Shih S-R, Chueh S-C, Lin W-C, Lin L-C, Lin L-Y, Chung S-D, Wu V-C, Kuo C-C, Ho Y-L, Chen M-F, Wu K-D, TAIPAI Study Group. Reversal of myocardial fibrosis in patients with unilateral hyperaldosteronism receiving adrenalectomy. *Surgery*. 2011;150:526–533.
78. Catena C, Colussi G, Lapenna R, Nadalini E, Chiuch A, Gianfagna P, Sechi LA. Long-term cardiac effects of adrenalectomy or mineralocorticoid antagonists in patients with primary aldosteronism. *Hypertension*. 2007;50:911–918.
79. Rossi GP, Cesari M, Cuspidi C, Maiolino G, Cicala MV, Bisogni V, Mantero F, Pessina AC. Long-term control of arterial hypertension and regression of left ventricular hypertrophy with treatment of primary aldosteronism. *Hypertension*. 2013;62:62–69.
80. Wu V-C, Kuo C-C, Wang S-M, Liu K-L, Huang K-H, Lin Y-H, Chu T-S, Chang H-W, Lin C-Y, Tsai C-T, Lin L-Y, Chueh S-C, Kao T-W, Chen Y-M, Chiang W-C, Tsai T-J, Ho Y-L, Lin S-L, Wang W-J, Wu K-D, TAIPAI Study Group. Primary aldosteronism: changes in cystatin C-based kidney filtration, proteinuria, and renal duplex indices with treatment. *J Hypertens*. 2011;29:1778–1786.
81. Sechi LA, Novello M, Lapenna R, Baroselli S, Nadalini E, Colussi GL, Catena C. Long-term renal outcomes in patients with primary aldosteronism. *JAMA J Am Med Assoc*. 2006;295:2638–2645.
82. Jeunemaitre X, Chatellier G, Kreft-Jais C, Charru A, DeVries C, Plouin PF, Corvol P, Menard J. Efficacy and tolerance of spironolactone in essential hypertension. *Am J Cardiol*. 1987;60:820–825.
83. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M, Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;348:1309–1321.
84. Parthasarathy HK, Ménard J, White WB, Young WF, Williams GH, Williams B, Ruilope LM, McInnes GT, Connell JM, MacDonald TM. A double-blind, randomized study comparing the antihypertensive effect of eplerenone and spironolactone in patients with hypertension and evidence of primary aldosteronism. *J Hypertens*. 2011;29:980–990.
85. La Batide-Alanore A, Chatellier G, Bobrie G, Fofol I, Plouin PF. Comparison of nurse- and physician-determined clinic blood pressure levels in patients referred to a hypertension clinic: implications for subsequent management. *J Hypertens*. 2000;18:391–398.
86. Pearce KA, Evans GW, Summerson J, Rao JS. Comparisons of ambulatory blood pressure monitoring and repeated office measurements in primary care. *J Fam Pract*. 1997;45:426–433.
87. Küpers EM, Amar L, Raynaud A, Plouin P-F, Steichen O. A clinical prediction score to diagnose unilateral primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:3530–3537.
88. Steichen O, Blanchard A, Plouin P-F. Assessment of serum sodium to urinary sodium divided by (serum potassium)² to urinary potassium as a screening tool for primary aldosteronism. *Eur J Clin Invest*. 2011;41:189–194.
89. Mulatero P, Bertello C, Rossato D, Mengozzi G, Milan A, Garrone C, Giraudo G, Passarino G, Garaballo D, Verhovez A, Rabbia F, Veglio F. Roles of clinical criteria, computed tomography scan, and adrenal vein sampling in differential diagnosis of primary aldosteronism subtypes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:1366–1371.

90. Stowasser M, Gordon RD, Rutherford JC, Nikwan NZ, Daunt N, Slater GJ. Diagnosis and management of primary aldosteronism. *J Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst JRAAS*. 2001;2:156–169.
91. Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scales. *Educ Psychol Meas*. 1960;20:37–46.
92. Kline GA, Harvey A, Jones C, Hill MH, So B, Scott-Douglas N, Pasiaka JL. Adrenal vein sampling may not be a gold-standard diagnostic test in primary aldosteronism: final diagnosis depends upon which interpretation rule is used. Variable interpretation of adrenal vein sampling. *Int Urol Nephrol*. 2008;40:1035–1043.
93. Mulatero P, Bertello C, Sukor N, Gordon R, Rossato D, Daunt N, Leggett D, Mengozzi G, Veglio F, Stowasser M. Impact of different diagnostic criteria during adrenal vein sampling on reproducibility of subtype diagnosis in patients with primary aldosteronism. *Hypertension*. 2010;55:667–673.
94. Omura M, Sasano H, Saito J, Yamaguchi K, Kakuta Y, Nishikawa T. Clinical characteristics of aldosterone-producing microadenoma, macroadenoma, and idiopathic hyperaldosteronism in 93 patients with primary aldosteronism. *Hypertens Res Off J Jpn Soc Hypertens*. 2006;29:883–889.
95. Zarnegar R, Lee J, Brunaud L, Lindsay S, Kebebew E, Clark OH, Duh Q-Y. Good blood pressure control on antihypertensives, not only response to spironolactone, predicts improved outcome after adrenalectomy for aldosteronoma. *Surgery*. 2007;142:921–929; discussion 921–929.
96. Ishidoya S, Kaiho Y, Ito A, Morimoto R, Satoh F, Ito S, Ishibashi T, Nakamura Y, Sasano H, Arai Y. Single-center outcome of laparoscopic unilateral adrenalectomy for patients with primary aldosteronism: lateralizing disease using results of adrenal venous sampling. *Urology*. 2011;78:68–73.
97. Auchus RJ, Wians FH, Anderson ME, Dolmatch BL, Trimmer CK, Josephs SC, Chan D, Toomay S, Nwariaku FE. What we still do not know about adrenal vein sampling for primary aldosteronism. *Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Métabolisme*. 2010;42:411–415.
98. Stowasser M, Gordon RD. Primary aldosteronism--careful investigation is essential and rewarding. *Mol Cell Endocrinol*. 2004;217:33–39.
99. White ML, Gauger PG, Doherty GM, Cho KJ, Thompson NW, Hammer GD, Miller BS. The role of radiologic studies in the evaluation and management of primary hyperaldosteronism. *Surgery*. 2008;144:926–933; discussion 933.
100. Zelinka T, Mašek M, Vlková J, Kasalický M, Michalský D, Holaj R, Petrák O, Štrauch B, Rosa J, Dvořáková J, Widimský J. Discrepant results of adrenal venous sampling in seven patients with primary aldosteronism. *Kidney Blood Press Res*. 2012;35:205–210.
101. Sukor N, Gordon RD, Ku YK, Jones M, Stowasser M. Role of unilateral adrenalectomy in bilateral primary aldosteronism: a 22-year single center experience. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:2437–2445.
102. Nwariaku FE, Miller BS, Auchus R, Holt S, Watumull L, Dolmatch B, Nesbitt S, Vongpatanasin W, Victor R, Wians F, Livingston E, Snyder WH. Primary hyperaldosteronism: effect of adrenal vein sampling on surgical outcome. *Arch Surg Chic Ill 1960*. 2006;141:497–502; discussion 502–503.

103. Dekkers T, Arntz MJ, van der Wilt GJ, Schultze Kool LJ, Sweep FCGJ, Hermus ARMM, Lenders JWM, Deinum J. Single versus duplicate blood samples in ACTH stimulated adrenal vein sampling. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. 2013;423:15–17.
104. Monticone S, Satoh F, Viola A, Fischer E, Vonend O, Bernini G, Lucatello B, Quinkler M, Ronconi V, Morimoto R, Kudo M, Degenhart C, Gao X, Carrara D, Willenberg HS, Rossato D, Mengozzi G, Riester A, Paci E, Iwakura Y, Burrello J, Maccario M, Giacchetti G, Veglio F, Ito S, Reincke M, Mulatero P. Aldosterone suppression on contralateral adrenal during adrenal vein sampling does not predict blood pressure response after adrenalectomy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:4158–4166.
105. Peitzsch M, Dekkers T, Haase M, Sweep FCGJ, Quack I, Antoch G, Siegert G, Lenders JWM, Deinum J, Willenberg HS, Eisenhofer G. An LC-MS/MS method for steroid profiling during adrenal venous sampling for investigation of primary aldosteronism. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014;
106. Dekkers T, Deinum J, Schultzekool LJ, Blondin D, Vonend O, Hermus ARMM, Peitzsch M, Rump LC, Antoch G, Sweep FCGJ, Bornstein SR, Lenders JWM, Willenberg HS, Eisenhofer G. Plasma metanephrine for assessing the selectivity of adrenal venous sampling. *Hypertension*. 2013;62:1152–1157.
107. Burton TJ, Mackenzie IS, Balan K, Koo B, Bird N, Soloviev DV, Azizan EAB, Aigbirhio F, Gurnell M, Brown MJ. Evaluation of the sensitivity and specificity of (11)C-metomidate positron emission tomography (PET)-CT for lateralizing aldosterone secretion by Conn's adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:100–109.
108. Sze WCC, Soh LM, Lau JH, Reznick R, Sahdev A, Matson M, Riddoch F, Carpenter R, Berney D, Grossman AB, Chew SL, Akker SA, Druce MR, Waterhouse M, Monson JP, Drake WM. Diagnosing unilateral primary aldosteronism - comparison of a clinical prediction score, computed tomography and adrenal venous sampling. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;81:25–30.
109. Riester A, Fischer E, Degenhart C, Reiser MF, Bidlingmaier M, Beuschlein F, Reincke M, Quinkler M. Age below 40 or a recently proposed clinical prediction score cannot bypass adrenal venous sampling in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:E1035–1039.
110. Haase M, Riester A, Kröpil P, Hahner S, Degenhart C, Willenberg HS, Reincke M. Outcome of adrenal vein sampling performed during concurrent mineralocorticoid receptor antagonist therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;jc20142788.

INFLUENCE DES CRITERES DIAGNOSTIQUES SUR L'INTERPRETATION DU CATHETERISME DES VEINES SURRENALES DANS L'HYPERALDOSTERONISME PRIMAIRE

Les Recommandations promeuvent l'utilisation du cathétérisme des veines surrénales (KTVS) pour documenter la latéralisation de la sécrétion d'aldostérone dans l'hyperaldostéronisme primaire (HAP). Cependant, il existe de grandes disparités entre les centres experts concernant les critères utilisés pour interpréter ses résultats. Notre objectif était d'évaluer les conséquences de ces différences sur l'interprétation des KTVS et la prise en charge des patients. Les résultats de 537 KTVS réalisés entre 01/2001 et 06/2010 à l'Hôpital Européen Georges Pompidou ont été réinterprétés avec 4 critères diagnostiques utilisés dans des centres experts où le KTVS est réalisé sans ACTH (Brisbane, Padoue, Paris et Turin). Les KTVS étaient classés en non réussis, latéralisés ou non latéralisés, selon chaque ensemble de critères diagnostiques. Avec le critère de sélectivité le plus sévère, 18% des KTVS étaient classés comme non réussis, versus 4% avec le critère le plus permissif. Avec le critère de latéralisation le moins strict, 60% des KTVS étaient classés comme latéralisés, versus 26% avec le plus strict. Des échantillons multiples étaient disponibles au moins d'un côté pour 155 KTVS. Ces procédures étaient classées différemment par au moins deux paires de prélèvements droite-gauche dans 12 à 20% des cas. Ainsi, les différents critères utilisés dans les centres experts pour interpréter les KTVS ont pour conséquence une classification très hétérogène, et par conséquent une prise en charge différente des patients atteints d'HAP. Le KTVS ne peut pas être considéré comme un examen de référence, avant que la procédure et les critères diagnostiques les plus appropriés n'aient été définis.

Mots clés : hyperaldostéronisme; cathétérisme veineux périphérique; glandes surrénales; seuils diagnostiques; diagnostic différentiel; reproductibilité des résultats

THE INFLUENCE OF DIAGNOSTIC CRITERIA ON THE INTERPRETATION OF ADRENAL VEIN SAMPLING

Guidelines promote the use of adrenal vein sampling (AVS) to document lateralized aldosterone hypersecretion in primary aldosteronism. However, there are large discrepancies between institutions in the criteria used to interpret its results. Our objective was to evaluate the consequences of these differences on the classification and management of patients. The results of all 537 AVS performed between 01/2001 and 06/2010 in our institution were interpreted with four diagnostic criteria used in experienced institutions where AVS is performed without cosyntropin (Brisbane, Padua, Paris, and Turin). AVS were classified as unsuccessful, lateralized, or not lateralized according to each set of criteria. AVS were classified as unsuccessful with the strictest criteria in 18% of cases versus 4% with the least strict criteria. With the least stringent criteria, 60% of AVS were classified as lateralized, versus 26% with the most stringent criteria. Multiple samples were available from at least one side for 155 AVS. These procedures were classified differently by at least two right-left sample pairs in 12% to 20% of cases. Thus, different sets of criteria used to interpret AVS in experienced institutions translate into extremely heterogeneous classifications, and hence management decisions, for patients with primary aldosteronism. AVS cannot be regarded as a gold standard until the most appropriate procedure and diagnostic criteria have been defined.

Keywords : Hyperaldosteronism; peripheral venous catheterization; adrenal glands; diagnostic thresholds; differential diagnosis; reproducibility of results